

Aus der Dermatologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

**Verlaufsbeobachtung von Patienten
mit benignen und präkanzerösen
Leukoplakien sowie enorale Karzinomen**
Ergebnisse einer 6-jährigen klinischen Nachkontrolle

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alfred Schönberger
aus Kaimling

1903



Aus der Dermatologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Verlaufsbeobachtung von Patienten mit benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie enoralen Karzinomen

Ergebnisse einer 6-jährigen klinischen Nachkontrolle

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

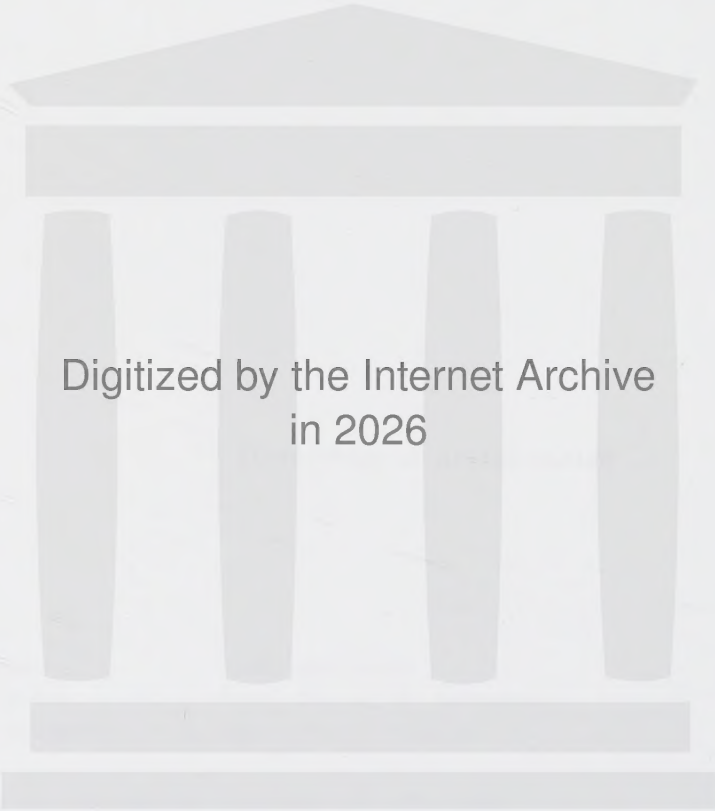
vorgelegt von
Alfred Schönberger
aus Kaimling

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. Wolf
Referent : Prof. Dr. O. P. Hornstein
Korreferent : Prof. Dr. H. Schell

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 02. 1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0059

Inhaltsübersicht

=====

1. Orale Leukoplakien
 - 1.1. Definition, Klassifikation und Ätiopathogenese oraler Leukoplakien
 - 1.2. Bisherige Verlaufsbeobachtungen
 - 1.3. Erlanger Studie zur klinischen Verlaufsbeobachtung
 - 1.3.1. Patientengut
 - 1.3.2. Untersuchungsablauf
 - 1.3.3. Datenerfassungsbogen und Dokumentation
 - 1.3.4. Computerisierte Datenverarbeitung
2. Fragestellung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Patientengut
 - 3.1.1. Diagnosegruppen
 - 3.1.2. Geschlechtsverteilung
 - 3.1.3. Altersverteilung
 - 3.1.4. Nachuntersuchungshäufigkeit und Nachuntersuchungsdauer
 - 3.1.5. Lokalisationen
 - 3.2. Benigne nosogene Leukoplakie
 - 3.2.1. Lokalisation
 - 3.2.2. Therapie
 - 3.2.3. Zeitliche Änderung des Befundes
 - 3.3. Benigne noxigene Leukoplakie
 - 3.3.1. Lokalisationen
 - 3.3.2. Therapie
 - 3.3.3. Zeitliche Änderung des Befundes
 - 3.4. Präkanzerosen
 - 3.4.1. Zusammensetzung der Diagnosegruppe
 - 3.4.2. Sicherheit der Diagnostik
 - 3.4.3. Lokalisationen

- 3.4.4. Therapie
- 3.4.5. Zeitliche Änderung des Befundes
- 3.4.6. Sonderfälle

- 3.5. Karzinom
 - 3.5.1. Zusammensetzung der Diagnosegruppe
 - 3.5.2. Sicherheit der Diagnostik
 - 3.5.3. Lokalisationen
 - 3.5.4. Therapie
 - 3.5.5. Zeitliche Änderung des Befundes

- 3.6. Einfluß von Alkohol auf das zeitliche Verhalten der Leukoplakie
 - 3.6.1. Benigne nosogene Leukoplakie
 - 3.6.2. Benigne noxigene Leukoplakie
 - 3.6.3. Präkanzerose
 - 3.6.4. Karzinom

- 3.7. Einfluß von Rauchen auf das zeitliche Verhalten der Leukoplakie
 - 3.7.1. Benigne nosogene Leukoplakie
 - 3.7.2. Benigne noxigene Leukoplakie
 - 3.7.3. Präkanzerose
 - 3.7.4. Karzinom

- 4. Diskussion

- 5. Zusammenfassung

- 6. Literatur

1. Orale Leukoplakien =====

1.1. Definition, Klassifikation und Ätiopathogenese oraler Leukoplakien

Definition

Der Begriff "Leukoplakie" bedeutet soviel wie "weißer Fleck" (aus dem Griechischen λευκός = weiß, πλαξ = Fleck). Gemeint damit sind im weitesten Sinne weiße Veränderungen bzw. Beläge der Mund- und Genitalschleimhaut.

Der Begriff Leukoplakie als Erkrankung der Mundschleimhaut und als eigenständige Diagnose wurde von dem ungarischen Dermatologen ERNÖ SCHWIMMER 1877 geprägt und in die Dermatologie eingeführt. Während früher weiße Flecken der oralen bzw. genitalen Schleimhaut als Symptome einer anderen übergeordneten Krankheit gedeutet wurden (Psoriasis, Ichthyosis etc.), unterschied SCHWIMMER bereits eine "regelmäßige" von einer "unregelmäßigen" Form seiner "Leukoplakia buccalis". So wurde der Begriff allerdings sowohl für die klinische als auch für die histologische Beurteilung verwendet und stiftete damit lange Zeit mehr Verwirrung als daß er Klarheit schuf.

Obwohl auf Anregung PINDBORG's und seiner Mitarbeiter auf einer WHO-Tagung von Stomatologen und Oralpathologen eine allgemeingültige, für den Kliniker eindeutige Definition 1963 verabschiedet wurde, konnte eine sowohl für Kliniker als auch Histopathologen klare und verbindliche Definition dennoch bis heute nicht voll erreicht werden.

Danach wird heute "Leukoplakie" wie folgt definiert:

Leukoplakie = weißer, nicht abwischbarer, keiner definier-
ten Grundkrankheit zuzuordnender Schleimhautfleck.

D.h., die Leukoplakie ist eine eigenständige klinische Erkrankung.



Vom klinischen Bild her stellt sich die leukoplakische Veränderung als auf der sonst rosa bis lachsfarben erscheinenden Schleimhaut als weißlicher, z. T. weißlich-grauer bis opaleszent schimmernder Belag dar, der sich nicht abwischen bzw. abkratzen läßt. Es handelt sich dabei um eine mehr oder minder starke, scharf oder unregelmäßig begrenzte, umschriebene oder auch ausgedehnte keratotische Verdickung der Mundschleimhaut (48). Mit der für den Kliniker zunächst eindeutig erscheinenden WHO-Definition der Krankheit "Leukoplakie" schien zunächst die Grundlage für eine Einteilung geschaffen. Allerdings wurde durch diese Definition eine Reihe leukoplakischer Läsionen, die bekannten Grundkrankheiten zuzuordnen sind, ausgeschlossen. Es ist daher nicht ganz einsichtig, warum leukoplakisch erscheinende Schleimhautveränderungen, die als orale Befunde einer bekannten Grundkrankheit, eines Syndroms oder auf erblicher Grundlage beruhen, nicht als solche bezeichnet werden sollen. Zudem ist die Abgrenzung der symptomatischen Leukoplakien gegenüber den echten Leukoplakien für den differentialdiagnostisch weniger geschulten Kliniker nicht immer einfach. Weiter kompliziert wird nämlich das Bild dann, wenn eine derartige symptomatische Leukoplakie, z. B. die orale, primär benigne Manifestation eines Lichen ruber je nach Dauer, Art und Intensität der Schleimhautirritation, eine maligne Transformation erfährt, d.h. eine echte Präkanzerose oder gar ein Karzinom entsteht (2, 43, 67, 71, 72, 76, 106, 131). In einem derartigen Fall stellt sich die Erkrankung als eigenständige Entität dar, da z. B. hier die Behandlung der Grunderkrankung keine Abhilfe mehr schaffen kann.

Klassifikation (nach klinischen Kriterien)

Es besteht daher die Notwendigkeit, unabhängig von der Definition, eine weitere Klassifikation der Leukoplakien vorzunehmen (108). Zumal wenn man nach heutiger Sicht die Leukoplakie als Läsion mit unspezifischer Histologie, variablem Verhaltensmuster und einer nicht vorherzusagenden, dennoch statistisch abschätzbaren Tendenz zur malignen Entartung ansieht (108,148). Um in dieser Hinsicht eine Klärung herbeizuführen, wurden verschiedene Versuche unternommen.

Der Kliniker wird versuchen, neben einer Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten eine Leukoplakie auch nach dem Aussehen (Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Ausdehnung, Begrenzung), der Lokalisation (oberer oder unterer Bereich der Mundhöhle) und der Konsistenz zu beurteilen, um so möglicherweise zusätzliche kausalgenetische und evtl. auch prognostische Anhaltspunkte zu erkennen. Einige Kriterien sind in der nachfolgenden Tab. 1 zusammengefaßt:

Tab.: 1 Kriterien für eine klinische Beurteilung oraler Leukoplakien

-
- weiße bis grau-weiße Farbe
 - homogene Oberfläche
 - spinnwebartige Verzweigung
 - flach im Schleimhautniveau
 - erhaben
 - derb
 - nodös, verrucös
 - Ränder (scharf, zackig)
 - Fissuren
 - Erosionen
-

(9, 10, 11, 12, 13, 97, 101, 102, 103, 104, 114, 116, 138, 139)

Dementsprechend teilten BANOCZY und SUGAR (10, 13)

Leukoplakien vom klinischen Erscheinungsbild her in folgende Gruppen bzw. Klassen ein:

a) Leukoplakia simplex	- Anteil 56 %
b) Leukoplakia verrucosa	- Anteil 27 %
c) Leukoplakia erosiva	- Anteil 17 %

Eine ähnliche Einteilung verwendet PINDBORG, unterscheidet allerdings nur zwei Typen:

1. Die homogene Leukoplakie - sie umfaßt die Leukoplakia simplex und verrucosa von BANOCZY und
2. die gesprengelte Leukoplakie (speckled leukoplakia) - sie stellt die unter c) genannte erosive Leukoplakie nach BANOCZY dar.

Tab.: 2 Gegenüberstellung der Leukoplakieeinteilung von BANOCZY und SUGAR sowie PINDBORG und Mitarb.

BANOCZY u. SUGAR (1972)	PINDBORG u. Mitarb.(1980)
L. simplex	homogene Leukoplakie
L. verrucosa	
L. erosiva	gesprengelte (noduläre) L.

1977 schlug HORNSTEIN (55) nachfolgend dargestellte, auf ätiologischen Überlegungen basierende Klassifikation oraler Leukoplakien vor. Die Einteilung beruht auf zwei bzw. unter Einbeziehung oraler Karzinome auf drei Gruppen:

1. Leukoplakien im weiteren Sinn
(hereditäre und benigne nosogene Leukoplakien)
2. Leukoplakie im engeren Sinn
(benigne noxigene Leukoplakie und präkanzeröse Leukoplakie)
3. enorale Karzinome auf einer Leukoplakie (Tab.3)

Vom ätiologischen Standpunkt lassen sich die benignen nosogenen von den benignen noxischen Leukoplakien abgrenzen. Während bei den ersteren eine Nosos (νόσος = Krankheit) als Ursache der Veränderungen angesehen wird, wirken bei der zweiten Gruppe von außen zugeführte Faktoren bzw. Noxen (z. B. physikalischer, chemischer Natur etc.) als Auslöser für die Entstehung der leukoplakischen Schleimhautläsion. Eine Grundkrankheit ist hier nicht nachweisbar. Sie entsprechen der eigentlichen WHO-Definition zusammen mit dem Großteil der präkanzerösen Leukoplakien und werden auch, wie bereits oben erwähnt, als "Leukoplakien im engeren Sinn" bezeichnet. Beiden Formen ist allerdings gemeinsam, daß sie, obwohl als primär benigne Leukoplakie bezeichnet, das Potential der malignen Entartung in sich tragen und damit als fakultative Präkanzerose anzusehen sind (2, 10, 17, 43, 67, 71, 72, 76, 81, 84, 85, 88, 97, 106, 115, 128, 129, 130, 131, 132, 138, 144, 146, 147).

Die häufigste nosogene Leukoplakie stellt die Schleimhaut-Manifestation des Lichen ruber planus dar (HOLLÄNDER 1979, 51). Sie reicht vom homogenen Bild des Lichen planus mucosae bis zum Lichen planus mucosae partim pemphigoides, der mehr dem Bild der Leukoplakia erosiva bzw. dem gesprengelten Typ entspricht (119). Daraus wird ersichtlich, daß die von PIND-BORG und Mitarb. sowie BANOCZY und SUGAR gewählte, an der Oberfläche orientierte klinische Unterscheidung der Leukoplakien im engeren Sinn ebenso auf die benignen nosogenen Leukoplakien bzw. Leukoplakien im weiteren Sinn anwendbar ist.

Nachfolgend die Einteilung nach HORNSTEIN (55):

Tab.: 3 Klassifikation oraler Leukoplakien nach HORNSTEIN

PRIMÄR BENIGNE LEUKOPLAKIE

Nosogene Leukoplakie

Nosogene Leukoplakie - erblich

Nosogene Leukoplakie - erworben

Noxigene Leukoplakie

PRÄKANZERÖSE LEUKOPLAKIE

primär präkanzeröse Leukoplakie

sekundär präkanzeröse Leukoplakie

MUNDSCHLEIMHAUT - KARZINOME

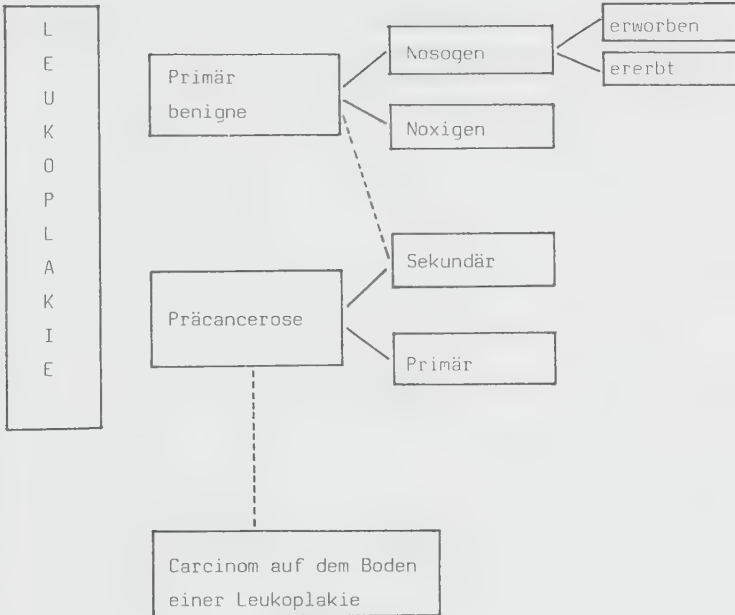
(auf dem Boden einer Leukoplakie)

Eine Präkanzerose kann somit auf dem Boden einer primär benignen Leukoplakie entstehen. In vielen Fällen kann der Histopathologe den Typ der zugrundeliegenden Leukoplakie noch erkennen.

Andererseits kann eine Präkanzerose auch von vorneherein nur histologische Merkmale einer Präkanzerose aufweisen. Wir bezeichnen sie dann als primäre Präkanzerose. Als Beispiel sei hier die orale Form des Morbus BOWEN angeführt (48, 52, 124).

Eine Zusammenfassung in schematischer Form gibt die nachfolgende Abbildung 1 .

Abb.: 1 Klassifikation oraler Leukoplakien
(aus SCHIRNER (119))



Klassifikation (nach histopathologischen Kriterien)

Normalerweise erscheint das nichtverhornende Plattenepithel der Mundschleimhaut rötlich-rosa bis lachsfarben, selbst die verhornenden Anteile des Gaumens, der Gingiva propria und der filiformen Zungenpapillen. Die Weißverfärbung der Leukoplakien ist demnach, im Gegensatz zur physiologischen Verhornung, eine vermehrte und atypische Keratinisation des Plattenepithels. Eine Erklärung dafür ist eine stärkere Hydratation des vermehrt Tonofibrillen enthaltenden leukoplakischen Keratins. Diese verursacht eine Änderung des Brechungsindex des Lichts und bewirkt dadurch die verstärkte weiße Verfärbung (38, 94).

Elektronenmikroskopisch konnten suprabasal im Bereich des Stratum spinosum vermehrt Tonofilamente gefunden werden, die als plumpe Bündel den Ausgangspunkt für die in den oberflächlichen Epithellagen vorhandenen Tonofibrillen darstellen (94). Möglicherweise sind sie die Grundlage für eine abnorme Hydratation der keratinischen Mucosa im Bereich der feuchten Mundhöhle und die Ursache für ihre weiße Farbe. Wie bereits ausgeführt sollte die histologische Untersuchung die Frage nach der Dignität klären, d.h. also, der Kliniker kann bei präkanzerösen Läsionen eigentlich über den "dringenden Verdacht auf ..." nicht weiter entscheiden.

Der Unterschied der nicht dysplastisch veränderten Leukoplakie zur gesunden, normalen Mundschleimhaut ist eher quantitativer Art. Die nachfolgende Tabelle 4+5 gibt stichpunktartig die wichtigsten histologischen Kriterien der primär benignen Leukoplakien wider.

Die meisten benignen Leukoplakien sind gekennzeichnet durch eine Verbreiterung des Stratum spinosum, eine Akanthose unter-

schiedlicher Ausprägung, Hyperkeratosen (entweder als Orthohyper- oder als Parahyperkeratose oder Mischform aus beiden). BURKHARDT (22, 25) fand bei 70 % von 656 Leukoplakien Parahyperkeratosen mit beschleunigtem Regenerationszyklus, Orthohyperkeratosen in 20 % und in 10 % eine Mischform beider Verhornungstypen.

Bei den präkanzerösen Leukoplakien und Karzinomen finden sich nicht nur die vorgenannten quantitativen, sondern zudem qualitative Unterschiede der epithelialen Strukturen. (Tab.5 + 6)

Besondere diagnostische Bedeutung hat die Differenzierung zwischen benignen, nicht dysplastisch veränderten und dysplastisch veränderten, präkanzerösen Leukoplakien.

Tab.: 4 Histologische Kriterien benigner Leukoplakien

NOSOGENE LEUKOPLAKIEN (Lichen planus mucosae) (13,46,49)

- unterschiedliche Verbreiterung des Stratum granulosum
- hydropische Degeneration der Basalzellschicht
- subepitheliales, bandförmiges lymphozytäres Zellinfiltrat
- Invasion des Zellinfiltrates in basale Zellagen
- Epithelatrophie
- sägezahnartige Akanthose
- suprabasal vermehrte Keratinisierung

NOXIGENE LEUKOPLAKIE

(10,46,50)

- pathologische quantitative und qualitative Keratinisationsänderung (Orthohyperkeratose, Parahyperkeratose, gemischte Hyperkeratose)
 - gleichförmige Akanthose
 - vermehrt Zellvakuolen des Stratum spinosum (häufig)
 - mäßig ausgeprägtes, lockeres Lymphozyteninfiltrat (perivaskulär, diffus in der Propria, keine Plasmazellen)
-

Tab.: 5 Zusammengefaßte Gegenüberstellung von Epithelhyperplasie benigner Leukoplakien und dysplastischer präkanzeröser Leukoplakien (nach BURKHARDT 25)

benigne Leukoplakie	präkanzeröse und maligne Leukoplakie
Epithelhyperplasie	Epitheldysplasie
- Hyperkeratosen	- Dyskeratosen
Orthohyper-, Para-hyper-, gemischte Keratosen	- Basalzellhyperplasie
- Akanthose	- Polaritätsverlust
- Leuködem	- Aufhebung der Epithelschichtung
	- Zellpolymorphie
	- pathologische Mitosen

Tab.: 6 Dysplasiekriterien präkanzeröser Leukoplakien

- unregelmäßiges Oberflächenrelief
- irreguläre Epithelschichtung
- tropfenförmige Reteleisten
- unphysiologische, überwiegend parakertotische Verhornung
- unregelmäßige Akanthose
- Verlust des interzellulären Zusammenhalts
- Verlust der basalen Polarität
- Basalzellhyperplasie
- Einzelzellatypien
- Hyperchromasie der Kerne
- Zell- und Kernpolymorphie
- veränderte Kern-Plasma-Relation
- Anisozytose und Anisonukleose
- Einzeldyskeratosen
- Mitoseveränderungen
- Zunahme der Mitoseaktivität
- atypische Mitosen
- Rundzellinfiltrate (mäßig bis stark) mit reichlich Plasmazellen
- evtl. Russel-Bodies

Je nach Ausdehnung und Intensität der beschriebenen Veränderungen lassen sich nach HORNSTEIN (55, 56) bei der histologischen Diagnostik einer präkanzerösen Leukoplakie drei sog. Dysplasiegrade oder Mikrostadien unterscheiden. (Tab. 7).

Tab.: 7 Mikrostadien und Dysplasiegrade oraler Präkanzerosen

I	Mikrostadium 1 = Dysplasiegrad I
	geringe, fokale zelluläre Dysplasie (herdförmig in den unteren Epithellagen)
II	Mikrostadium 2 = Dysplasiegrad II
	stärker ausgeprägte, bandförmig konfluierende Dysplasie (hauptsächlich in den unteren Epithellagen)
III	Mikrostadium 3 = Dysplasiegrad III
	Dysplasie der gesamten Epithelbreite (mit atypischer Parahyperkeratose)
	bei zusätzlicher Aufhebung der Epithelschichtung auch als "Carcinoma in situ" bezeichnet

(45, 55, 56, 57)

Dysplastische Veränderungen vom Grad I sind rückbildungsfähig. Da ähnliche Veränderungen auch als Bild chronischer Entzündungen bzw. bei reparativen Prozessen zu finden sind, sollte hier nur der "histologische Verdacht auf..." diagnostiziert werden.

Als indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer Präkanzerose können jedoch eine Zunahme von Plasmazellen, Russelbodies im entzündlichen Infiltrat sowie eine durch PAS-Färbung nachweisbare Candidabesiedlung in den oberflächlichen Epithelschichten gewertet werden(55, 56, 58). Die Veränderungen sind dann jedoch als manifestes Karzinom histologisch anzusehen, wenn die

dysplastischen Veränderungen nicht mehr nur auf das Epithel beschränkt sind, sondern invasiv die Basalmembran durchbrechen und sich auf die subepithelialen Gewebsschichten ausdehnen.

Ätiopathogenese

Wie bereits bekannt, teilen wir die Leukoplakien in benigne, unterschieden nach nosogenen und noxischen, sowie Präkanzerosen und Karzinomen auf dem Boden leukoplakischer Läsionen ein. Dennoch sind die Krankheitsbilder in den Einzelgruppen bezüglich ihres Verlaufs und der Prognose in sich sehr heterogen. Als Beispiel seien hier nur aus der Gruppe der benignen nosogenen Leukoplakien der "Epitheliale weiße Schleimhautnaevus" genannt, der immer harmlos ist. Andererseits sei aus dieser Gruppe der hereditären Leukoplakien das "ZINSER-COLE-ENGMAN - Syndrom" angeführt, das unter der anderen Bezeichnung Dyskeratosis congenita als eine häufig carcinomatös entartende Dyskeratose bekannt ist.

Benigne nosogene Leukoplakien

In der Gruppe der nosogenen Leukoplakien werden eine große Anzahl erblicher und erworbener Krankheiten subsumiert. Sie manifestieren sich obligat oder fakultativ an der Mundschleimhaut als Leukoplakie. Die ihnen zugrundeliegende ätiologische Pathogenese ist völlig heterogen, sie reicht vom Virusinfekt bis zum genetisch bedingten Immundefekt (Tab.8).

Da im Rahmen dieser Arbeit ein Großteil der Patienten mit der Diagnose Lichen planus mucosae untersucht wurde, soll diese Erkrankung kurz etwas genauer skizziert werden. Die Übrigen sind nur vollständigkeithalber und zur Differentialdiagnose angeführt.

Lichen planus mucosae

Der Lichen ruber planus, auch als Knötchenflechte bekannt, ist der Hauptvertreter der papulösen Dermatosen im engeren

Sinn (137). Der Befall der Bevölkerung wird mit 0.13 bis 0.34 % (nach einer in Schweden durchgeführten Untersuchung) angegeben. Männer sind danach dreimal häufiger befallen als Frauen, Hauptmanifestationsalter 25 bis 29 Jahre. Während die Hautveränderungen meist stark jucken, bleiben die Veränderungen der Schleimhaut, da diese keine Beschwerden hervorrufen, meist unbemerkt. Nur die mit erosiven Arealen einhergehende Sonderform des Lichen planus mucosae (Lichen planus mucosae partim pemphigoides) verursacht brennende Schmerzen. Eine eindeutige Ursache ist bisher nicht bekannt. Die Hypothesen reichen allerdings von Virusinfektion über Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus), neurologisch-psychosomatischen Störungen, medikamentöser Auslösung, Autoimmunprozessen, berufsbedingten Faktoren bis hin zu Lebererkrankungen, erhöhtem Alkoholkonsum und familiärer Disposition (119, 137).

Vom Erscheinungsbild her handelt es sich an der äußeren Haut um polygonale, leicht erhabene, livide, bis zu 2 mm kleine Papeln, auf denen feine grau-weiße Streifen, die sog. Wickhamschen-Streifen, zu erkennen sind. Prädilektionsstellen sind die Beugeseiten der Handgelenke, die Lumbalregion und der Knöchelbereich. Bei 25 bis 57 % der Fälle ist auch die Mundschleimhaut betroffen, umgekehrt weisen ca. 25 % aller Lichen ruber - Patienten einen isolierten Mundschleimhautbefall auf (51). Wangenschleimhaut, Zunge, Lippen, Gingiva und Gaumen werden von netzartigen, weißen Streifen, Papeln und ringförmigen Herden bedeckt.

Differentialdiagnostisch wird der Lichen ruber im Bereich der Mundschleimhaut oft als Leukokeratose durch mechanische Plaques oder Präkanzerose verkannt.

Tab.: 8 Nosogene Leukoplakien
(nach HORNSTEIN 57, 59)

I Erbliche Leukoplakien

Weißer epithelialer Schleimhautnaevus ("white
spongy nevus", "white folded gingivo-stomatitis",
Leukoedema exfoliativum
mucosae oris" etc.)
Leuködem (rassisch, konstitutionell)
"benigne intraepitheliale Dyskeratose" (Wittkop-v.
Sallmann)
Dyskeratosis follicularis (DARIER)
Dyskeratosis congenita (ZINSER-COLE-ENGMAN)
Pachyonychia congenita (JADASSOHN-LEWANDOWSKY)
Epidermolysis hereditaria bullosa dystrophicans
Lipoidproteinosis (URBACH-WIETHE)
Fibromatosis gingivae hereditaria

II sog. endogen-irritative Leukplakien

chronisch hyperplastische oder granulomatöse Mykosen
(Candidamykosen, südamerikanische und nordamerikani-
sche Blastomykose, Histoplasmose etc.)
chronisch entzündliche Leukoplakien anderer Ätiologie
(Glossitis interstitialis luica, Glossitis granuloma-
tosa bei MRS)
Lichen planus mucosae (partim atrophicans, partim
pemphigoides)
Pemphigus mucosae cicatricans
Lichen sclerosus et atrophicus
Sklerodermia circumscripta (Morphea)
Lupus erythematoses
Pityriasis rubra pilaris
Fixe Arzneimittelenantheme
Hypovitaminose A
Fokale epitheliale Hyperplasie (Morbus HECK)
Viruspapillom (-atose)
Leukoplakie über Granularzellneurom, Xanthoma verruci-
forme etc.
Akanthosis nigricans
Psoriasis pustulosa

Benigne noxigene Leukoplakien

Hierunter fallen alle leukoplakischen Läsionen, die auf keine bekannte Grundkrankheit zurückzuführen sind und noch keine Präkanzerose bzw. kein Karzinom darstellen. Ursächlich werden hier sowohl physikalische als auch chemische Noxen angeschuldigt (Tab. 9). Allerdings sind sich Dermatologen, Stomatologen und Oralpathologen einig, daß erst das Zusammenwirken mehrerer dieser Noxen die Entstehung einer noxigenen Leukoplakie bewirken (10, 11, 12, 27, 33, 40, 54, 55, 57).

Diese unspezifischen Reize verursachen in ihrer Gesamtheit eine gewebsspezifische Reaktion des Epithels der Mundhöhle, die Leukoplakie (HORNSTEIN 1977, 56).

Tab.: 9 Wichtige kausalgenetische Faktoren für
noxigene Leukoplakien

I physikalisch

Mechanische Irritation (z. B. Prothesen, schadhafte Zähne, Zahnfüllungen usw.)
Fehlstellung von Zähnen (mit Okklusionsstörung)
Morsicatio buccarum ("habituelles Wangenkauen")
"stomatitis elektrog galvanica" (Potentialdifferenz durch verschiedene intraorale Metalle)
Narben (z. B. durch Bestrahlung, Verbrennung)
Cheilosis actinica (Lippen)

II chemisch

lokaler Kontakt mit Rauchtabak, Kautabak, Schnupftabak, Betelpriem)
Leukokeratosis fumosa palati (Raucherleukokeratose)

Zusätzlich werden in der Literatur noch vereinzelt weitere fakultative Gewohnheiten oder prädisponierende Erkrankungen als Auslöser noxigener Leukoplakien angesehen:

Hormonstörungen (146), Hypercholesterinämie (30, 35, 38), Vasokonstriktion durch Tabakbestandteile, Störungen des Immunsystems (55, 71, 142), Perniciöse Anämie, Magenleiden, Arthritis, Diabetes mellitus, Tuberkulose.

Von den physikalisch-chemischen Noxen wird als der am häufigsten genannte Faktor das Rauchen in den verschiedensten Formen und der starke und chronische Tabakkonsum angegeben (17, 29, 40, 44, 81, 83, 84, 85, 86, 95, 96, 100, 107, 109). Allerdings schließt das Nichtvorhandensein dieser Noxe das Entstehen einer Leukoplakie nicht aus. Eine Kombination von Faktoren oder "Risikoindikatoren", die die Entstehung einer Leukoplakie begünstigen, konnten aber bisher nicht eindeutig gefunden werden.

Präkanzeröse Leukoplakien und Karzinome

Wie bereits früher erwähnt unterscheiden wir primäre und sekundäre Präkanzerosen. Die folgende Tabelle 10 gibt eine Zusammenstellung obligater a-priori Präkanzerosen:

Tab.: 10 Primäre Präkanzerosen

-
- Morbus Bowen
 - sog. floride oral papillomatosis (ROCK-FISHER) = ACKERMAN-Karzinom
 - Erythroplasie, Erythroplakie
 - Leukoplakie auf Dyskeratosis congenita
 - Leukoplakie auf Polykeratosis (TOURAINÉ)
 - "speckled leukoplakia" (PINDBORG)
-

Für die sekundären, auf dem Boden einer benignen Leukoplakie entstandenen Präkanzerosen, und die Karzinome wird an Hand von epidemiologischen Langzeitstudien im europäischen und nordamerikanischen Raum eine maligne Transformationsrate von 1,4 % (133) bis 6 % (130) angegeben. BANOCZY (1972 (10)) beobachtete über einen Zeitraum von 25 Jahren 520 Patienten und fand eine maligne Entartungsrate in 5.9 %. Damit dürfte die Hypothese "Leukoplakie = fakultative Präkanzerose" hinreichend belegt sein. MEHTA et al. berichtet gar über einen Prozentsatz von 10.7 % maligner Entartung, allerdings wird für Indien eine Prävalenzrate von 12.2 bis 30.5 % angegeben. Auffallend ist hierbei, daß in diesem Bereich eine besondere Art des Rauchens, das sog. "reverse smoking" betrieben wird (81, 83, 84, 85, 86).

Als Ergebnis groß angelegter epidemiologischer Studien in Indien, Südostasien, sowie in Nord- und Lateinamerika und in einzelnen europäischen Ländern konnte die nachfolgende Tab. 11 mit den Bedingungen für eine maligne Entartung oraler Leukoplakien zusammengestellt werden.

Tab. 11 Ätiopathogenetische Faktoren für orale Präkanzerosen

-
- chronischer Tabakkonsum (Rauch-, Kau- oder oral applizierter Schnupftabak, ggf. das Betelpriem-Kauen)
 - Alkoholkonsum und chronische Leberschäden
 - chronischer Eisenmangel (z. B. PLUMMER-VINSON-Syndrom)
 - chronische Unter- und Fehlernährung (Vitamin- und Proteinmangel)
 - Spätstadium der Syphilis (Glossitis interstitialis luica)
 - chronische Vernachlässigung der Zahn- und Mundhygiene (mechanische Faktoren, elektrogalvanische Dauerreizung)
 - chronische Candidastomatitis
 - erbliche Faktoren
-

BANOCZY (1977 (13) fand bei den meisten ihrer Patienten zwei oder mehr dieser Faktoren. Zusammen mit dem Auftreten von Präkanzerosen und Karzinomen im höheren Lebensalter könnte dies einen Hinweis auf eine Summation derartiger Noxen kombiniert mit einer Abschwächung des Immunsystems im höheren Lebensalter bedeuten (56).

Die Glossitis interstitialis luica hat heute nur noch eine geringe Bedeutung (28, 53, 64, 68, 75, 98). Dagegen wird der chronischen oralen Candidainfektion eine zunehmende Bedeutung hinsichtlich Entstehung oraler Präkanzerosen und Karzinome beigemessen (10, 13, 73, 74, 103, 111, 113, 114). Da jedoch Candida-Infektionen gehäuft bei Patienten mit konsumierenden Allgemeinerkrankungen, immunsuppressiver und antibiotischer Therapie sowie bei geschädigter Immunabwehr gefunden werden (22, 54, 55, 73, 87), ist nach HORN-STEIN, GRÄSSEL, SCHIRNER, SCHELL die orale Candidabesiedlung weniger Ursache als vielmehr ein mikrobiologischer Indikator einer Präkanzerose (54, 58, 74, 87, 124).

Die in Ländern der Dritten Welt häufig vorhandenen Faktoren wie Unterernährung, Vitamin- und Proteinmangel fallen bei uns für eine maligne Umwandlung weniger ins Gewicht. Sie könnten jedoch in besonderen Fällen in gewissem Umfang (schwere konsumierende Krankheit, chronischer Alkoholabusus) mitbeteiligt sein. Ähnlich verhält es sich mit dem Eisenmangel, dessen Extremmanifestation das PLUMMER-VINSON-Syndrom mit hypochromer Anämie, Atrophie der Zungen- und übrigen Oro-Pharynx-Mucosa darstellt. Bei 10 % der Patienten mit diesem Syndrom sollen auf leukoplakischen Schleimhautveränderungen Karzinome des Oro-Pharynx, des Larynx bzw. des Ösophagus entstanden sein (54).

1.2. Bisherige Verlaufsbeobachtungen

Die nachfolgende Zusammenstellung stellt einen Überblick über die in den letzten zwei Jahrzehnten durchgeführten, über einen längeren Zeitraum gehenden Studien bei oralen Leukoplakien einschl. Lichen planus mucosae, Präkanzerosen und Karzinomen dar.

Es handelt sich hierbei in den meisten Fällen um sog. Retrospektivstudien, d.h. an Hand der vorhandenen Unterlagen über Patienten mit den entsprechenden Krankheiten soll versucht werden, quasi im Nachhinein, eventuelle Zusammenhänge zwischen Erkrankung und - in den meisten der hier vorliegenden Arbeiten - die ursächlich vermuteten Faktoren zu erkennen.

Ansätze zu "kontrollierten" Nachuntersuchungsstudien lassen sich aus Arbeiten bzw. sog. Follow-up-Studien von BANOCZY und Mitarb. (1973, 1977, 1979) herauslesen. Die relativ grossen, für derartige Untersuchungen erforderlichen Fallzahlen kommen dadurch zustande, daß sich die Fälle mit der Dauer der Untersuchung entsprechend summieren.

Ein anderer Teil der Untersucher befaßte sich mit vorwiegend klinisch-pathologischen Gesichtspunkten (WALDRON und SHAFER 1975, KRAMER 1978).

Die von MEHTA et al. (1969, 1972) und PINDBORG et al. (1977) durchgeführten, teils über mehrere Jahre gehenden Untersuchungen hatten mehr epidemiologische Gesichtspunkte zum Ziel als Erkenntnisse hinsichtlich Veränderungen aus dem Follow-up. Nur SCHOTTENFELD (1974) bezeichnet seine Untersuchung explizit als sog. Prospektivstudie.

Eine Zusammenfassung gibt Tab. 12.

Tab.: 12 Literaturzusammenstellung bisheriger Follow-up-Studien zur Leukoplakie

Jahr	Autor	Diagnose	Land	Zeitraum	Fälle	Follow-up	Durch.	Entart.
1961	CADY, CATLIN	Epidermoid-Cancer des Gaumens	N.Y.USA	5 Jahre	606	606		
1962	CITTFORD	oraler Krebs	Canada	25 Jahre	1944			
1967	EINHORN, WER- SÄLI	Leukoplakie	Schweden	1-44 Jahre	832	782	12 J.	
1968	SCHOTTENFELD	Oraler u. Pharynx Krebs	N.Y.USA	5 Jahre	733			
1969	MEHTA et al.	Leukoplakie	Indien	1959 -64	4734	3785		
1970	BERG, SCHOTTEN- FELD	oraler Cancer	N.Y.USA	1949 -62	3443	3160		
1971	PINDBORG et al.	Leukoplakie	Dänemark	1956 -68	368			
1972	BANOCZY, SUGAR	Leukoplakie	Ungarn	1946 -71	722		8.7 J.	5.9 %
1972	MEHTA	Leukoplakie	Indien	10 Jahre	3674/117			
1973	FULLING	Lichen planus	Dänemark	1 Mon.-12 J.	327	225	3.6 J.	< 1 %
1973	ANASTASOV et al.	Leukoplakie	Bulgarien	5 Jahre	316			5.4 %
1973	KÖVESI, BANOCZY	Lichen planus	Ungarn	1960 -69	336	273		
1974	SILVERMAN, GRIFFITH	Lichen planus	Calif.USA	1955 -73	200	144 (< 1 J.) 66 (< 5 J.)		
1975	WALDRON, SHAFFER	Leukoplakie	India USA	13 Jahre	3256			
1977	BANOCZY	Leukoplakie	Ungarn	1946 -76	670		9.8 J	6 %
1977	BRUCE, SCHOEN- BERG	mal. Tumoren der Mundhöhle + Pharynx		5 Jahre	1389 1093 436 1473 1386	757 Lippe 208 Zunge 167 Speicheldr. 345 Mund 269 Pharynx		

Jahr	Autor	Diagnose	Land	Zeitraum	Fälle	Follow-up	Durch.	Entart.
1977	PINDBORG	orale epithel. dyspl. C.	Indien	7 J.	107			6.6 %
1978	MÄRKER, BURK- HARDT	Leukoplakie	Deutschland	1965 - 76	200		5.5 J	
1978	KRAMER et al.	Leukoplakie	England	1-19 Jahre	63	29		
1979	BANOCZY et al.	Leukoplakie + Lichen planus	Ungarn	1-5-(11) J.	1128	326		

Inhaltliche Ergänzung zur Literaturzusammenstellung über orale Leukoplakien

CADY, CATLIN	1968	Chirurgische Retrospektivstudie über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren des Epidermoidkrebses des Gaumens
CLIFFORD	1961	Retrospektivstudie (25 Jahre) über 1944 Fälle mit oralem Krebs
EINHORN, WERSÄLL	1967	Retrospektivstudie über Leukoplakien des Mundes und der Lippen Ziel: Inzidenzrate maligner Transformationen
SCHOTTENFELD	1974	5-Jahres-Prospektivstudie von oralen Pharynx- und Larynx-Krebs an 733 Patienten unter Nebenbedingung Alkohol und Rauchen
MEHTA et al.	1969	Epidemiologische Untersuchung an 4734 Polizisten über 5 Jahre Ziel: Inzidenzrate oraler Leukoplakien unter Rauch- und Kaugewohnheiten
BERG, SCHOTTENFELD	1970	Retrospektivstudie über multiples Auftreten von Krebs neben Primärkrebs des Oro-Pharynxbereichs
BANOCZY, SUGAR	1972	Regelmäßige Nachbeobachtung von Patienten mit oralen Leukoplakien mit Hinblick auf Nebenbedingungen wie Rauchen, Alkohol, Potentialdifferenz und Lokalisation Ziel: Korrelation von Faktoren mit maligner Transformation einer Leukoplakie

MEHTA	1972	Epidemiologische Studie mit Ziel: Inzidenzrate maligner Entartung oraler Leukoplakien (Männer mit und ohne Leuko- plakie) in Abhängigkeit von Alter und Rauchgewohnheiten
FULLING	1973	Ziel: Inzidenzrate maligner Entartung bei Lichen planus mucosae mit besonderem Hinblick auf Familienanamnese und Medika- mente
KÜWESI, BANOCZY	1973	9-jährige Beobachtung von Lichen planus - Fällen mit Blick auf die Behandlungserfolge und maligne Transformation
SILVERMANN, GRIFFITH	1974	Zusammenstellung von nachbeobachteten Lichen planus Fällen
WALDRON, SHAFER	1975	Klinisch-pathologische Studie oraler Leukoplakien Gewicht auf verschiedenen Lokalisationen
BANOCZY	1977	Fortsetzung der Arbeit von 1972 mit grö- serer Fallzahl Ziel: Inzidenzrate karzinomatöser Entar- tung oraler Leukoplakien in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ätiolog. Noxen (Al- kohol, Rauchen, Potentialdifferenz, klin. Typ und Lokalisation)
BRUCE, SCHOENBERG	1977	Zusammenhang zwischen Primärkrebs des Oro-Naso-Pharynxbereichs und anderen multiplen Krebsen

- | | | |
|-----------------------------------|------|---|
| PINDBORG et al. | 1977 | Klinisch-epidemiologische Feldstudie an indischen Dorfbewohnern über einen Zeitraum von 7 Jahren |
| MÄRKER, BURKHARDT | 1978 | Verlaufsbeobachtung oraler Leukoplakien hinsichtlich klinisches Bild und Behandlung, Registrierung von Noxen (Rauchen, Alkohol) |
| KRAMER | 1978 | Retrospektiv-Nachbeobachtungsstudie oraler Leukoplakien in Abhängigkeit von histologisch-bioptischer Diagnose |
| BROCHERIOU et al.
(Frankreich) | 1973 | 5-Jahresbeobachtung von 685 invasiven und 30 Karzinomata in situ der oralen Mucosa mit Hinblick auf Inzidenzrate und Zusammenhang weiterer Krebse im Naso-Oro-Pharynx-bereich |

1.3. Erlanger Studie zur klinischen Verlaufsbeobachtung

1.3.1. Patientengut

Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 118 wurde mit Stichtag 1. 1. 1976 eine "Untersuchungsstudie zur Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie Frühkarzinomen der Mundschleimhaut" an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen begonnen. In die Studie wurden alle Patienten mit benignen nosogenen und benignen noxigenen Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinomen der Mundhöhle aufgenommen. Miterfaßt wurden ebenfalls Patienten mit entsprechenden Läsionen der Lippen, waren jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, da diesen Krankheitsbildern andere ätiologische Faktoren zu Grunde liegen.

Der größte Teil der Patienten wurde von niedergelassenen Dermatologen, Zahnärzten und Hals-Nasen-Ohrenärzten überwiesen. Ein weiterer kleiner Teil der Fälle waren stationäre bzw. ambulante Patienten der mitbeteiligten Universitäts-Kiefer-Klinik und Hals-Nasen-Ohren-Klinik Erlangen. Der Rest waren Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik, bei denen im Rahmen der sonstigen Untersuchungen gezielt nach leukoplakischen Veränderungen gefahndet wurde.

1.3.2. Untersuchungsablauf

Die Erstuntersuchung erfolgte im Rahmen eines kurzfristigen stationären Aufenthalts. Hierbei wurden labormedizinische, mykologische und histologische Untersuchungen durchgeführt. Weiterhin wurden die Patienten zu konsiliarischen Untersuchungen an die Hals-Nasen-Ohrenklinik bzw. an die hiesige Zahn-Mund- und Kieferklinik überwiesen. Im Sinne einer kon-

sequenten Datenerfassung sollten die jeweiligen Untersuchungen in den einzelnen Kliniken von jeweils demselben Untersucher vorgenommen und in dem speziell erstellten Datenerfassungsbogen dokumentiert werden.

Die weiteren Kontrolluntersuchungen fanden ambulant statt im Rahmen einer sog. Leukoplakiesprechstunde. Die Patienten selbst wurden dazu über ihre einweisenden Hausärzte direkt von uns einbestellt.

Bei den jeweiligen Kontrolluntersuchungen wurde in erster Linie das klinische Verlaufsbild der einzelnen Leukoplakie kontrolliert. Falls erforderlich wurden zusätzliche Laborkontrollen oder mykologische Abstriche, in besonderen Fällen, d. h. bei Verdacht auf eine Änderung des klinischen Erscheinungsbildes, wurden erneute Kontrollbiopsien durchgeführt. Außerdem wurden Änderungen in der Anamnese erfragt, obligatorisch war die Frage nach Alkoholkonsum und eventuelle Änderungen des Rauchverhaltens. In Fällen mit bereits bekannten bzw. neu vermuteten pathologischen Veränderungen im Hals-Nasen-Ohren- oder Zahn-Mund- und Kieferbereich wurden die Patienten den entsprechenden Fachkollegen konsiliarisch vorgestellt.

Die Einbestellfrequenzen waren, je nach Diagnose, bereits vor Beginn der Studie wie folgt festgesetzt worden:

- benigne nosogene Leukoplakie : 6 Monate nach der
jeweils letzten Kontrollvorstellung
- benigne noxigene Leukoplakie : 3 Monate nach der
letzten Untersuchung
- präkanzeröse Leukoplakie : 6-wöchige bis 3-monatige
Kontrollvorstellungen
- Mundschleimhautkarzinome : Kontrollvorstellung in
6-wöchigem Abstand oder kürzer

Waren Besserung oder Erscheinungsfreiheit eingetreten, konnte der jeweilige Untersucher die Einbestellungsabstände vergrößern. Wegen des verhältnismäßig großen Einzugsgebietes (Nordbayerischer Raum mit Schwerpunkt Mittelfranken sowie Teilen der nördlichen Oberpfalz) mußte jedoch von Anfang an mit einer gewissen Schwundrate gerechnet werden.

Ebenso wurden vor Beginn der Studie die Kriterien für das Ausscheiden aus der Studie festgelegt:

- Tod
- Ablehnung der Behandlung
- keine Reaktion des Patienten auf dreimalige Einbestellung
- völlige Erscheinungsfreiheit über längere Zeit (bei benignen nosogenen Leukoplakien) und die zusätzliche Beseitigung von Irriationsfaktoren mit anschließender Erscheinungsfreiheit (bei benignen noxigenen Leukoplakien)

1.3.3. Datenerfassungsbogen und Dokumentation

Die Dokumentation der bei den einzelnen Untersuchungen erhobenen Daten erfolgte anhand eines außerordentlich umfangreichen Erhebungsbogens. Der Bogen ist vollständig bei SCHIRNER 1980 (119) abgedruckt. Da dieser als Grundlage für die EDV-mäßige Auswertung und Datenverarbeitung dienen sollte, war der Bogen so konzipiert, daß er bei der Ersterhebung vollständig ausgefüllt wurde und bei den jeweiligen Verlaufsuntersuchungen die dann erhobenen Daten entsprechend ergänzt werden konnten.

Pro Dateneinheit (z. B. Anamnese, Genußmittelanamnese) bestand jeder Datensatz aus einem sogenannten Identifikations-
teil (Umfang 20 Byte) und einem eigentlichen Datenteil (maximal 60 Byte).

Eine Projektnummer ermöglichte zusätzlich die Angabe, ob eventuell Kontrollpersonen für die der Bogen aus Gründen der Datenvergleichbarkeit ebenfalls Verwendung finden sollte, untersucht wurden. Wurden pro Dateneinheit 60 Byte an Daten überschritten, war eine fortlaufende Nummerierung der Datensätze über eine pro Dateneinheit konstante zusätzliche Erhebungseinheit möglich.

Der Erhebungsbogen war insgesamt in drei Abschnitte gegliedert:

1. Daten der Dermatologischen Universitätsklinik
2. Daten der Hals-Nasen-Ohrenklinik
3. Daten der Zahn-Mund- und Kieferklinik

Nachfolgend eine kurze Zusammenstellung des gesamten Fragenkomplexes:

Angaben zur Person	15 Variable
Anamnese	
Familienanamnese	8 Variable
Eigenanamnese einschl. Krankheiten	162 Variable
Medikamentenanamnese	10 Variable
Genußmittelanamnese - Rauchen	26 Variable
Alkohol / Eßgewohnheiten	24 Variable
Diagnostik	
Laboruntersuchungen	38 Variable
nicht leukoplak. MSH-Veränderungen	10 Variable
Lichteinflüße	6 Variable
Klinik der Leukoplakie	12 Variable/Läsion
Histopathologische Diagnostik	14 Variable/Läsion
MSH-Diagnosen insgesamt	6 Diagnosen (maximal)
andere dermatologische Diagnosen	6 Diagnosen (maximal)
internistische Diagnosen	5 Diagnosen (maximal)
weitere Diagnosen aus anderen Bereichen	5 Diagnosen (maximal)
Therapie	
Therapiemaßnahmen	8 Variable
Wiedereinbestellungsdaten	8 Variable

Bei der konsiliarischen Untersuchung in der hiesigen HNO-Klinik konnten bis zu 61 weitere Variablen aus diesem Fachgebiet und beim zahn- und kieferärztlichen Konsil bis zu 60 verschiedene Kriterien erfaßt werden.

Bei den jeweiligen Kontrolluntersuchungen wurden wie bereits erwähnt nur die neuesten Befunde, sofern eine Änderung gegenüber den bisher erhobenen Vorbefunden, eingetreten war, dokumentiert. Dies waren in den allermeisten Fällen die Angaben zum klinischen Bild der Leukoplakie mit Lokalisation, Ausprägung, Diagnose einschließlich klinischer Sicherheit. Weiterhin handelte es sich um Änderungen zur Genußmittelanamnese, neuere histologische Befunde und in jedem Fall um Angaben

über das weitere Vorgehen wie therapeutische Maßnahmen und nächster Wiedereinbestellungstermin.

Obwohl der Bogen drei Monate auf seine klinische Praktikabilität an ausgewählten Fällen getestet worden war, erwies er sich im Laufe der bisherigen 6-jährigen Studie nicht in allen Frage- und Erhebungspunkten als optimal geeignet. Um aber die einheitliche Verarbeitung der Daten zu gewährleisten, wurde auf eine grundlegende Umarbeitung des Bogens während der Studie verzichtet, gewisse Informations-einbußen mußten jedoch dadurch hingenommen werden.

1.3.4. Computerisierte Datenverarbeitung

Die bei den Einzeluntersuchungen (sowohl Erst- als auch ambulante Kontrolluntersuchung) erhobenen Daten wurden in einem eigens dafür konzipierten Erhebungsbogen dokumentiert. In der Dokumentationsabteilung wurden die Schlüssel von einer eigens dafür zuständigen MDA, soweit vom Untersucher bereits selbst eingetragen, kontrolliert bzw. handschriftliche Befunde in die entsprechenden Schlüssel umkodiert.

Anschließend erfolgte in der Anfangsphase der Studie das sog. Ablochen der Daten auf Lochkarten, die nach Ober- und Unterbegriffen eindeutig identifizierbar waren. Für eine vollständig dokumentierte Erstuntersuchung fielen hierbei mindestens 24 Lochkarten á 80 Spalten an.

Nach etwa einem halben Jahr wurde diese aufwendige und doch etwas umständliche Methode zugunsten der bequemereren Bildschirm-Eingabe verlassen. Das dafür erforderliche Masken-Eingabe-Programm, das sich allerdings an das vorgegebene Lochkartenformat zu halten hatte, wurde von mir entsprechend erstellt. Zur späteren Weiterverarbeitung wurden die Daten direkt vom Bildschirm auf Magnetplatten abgespeichert.

Das weitere Vorgehen sah hierbei wie folgt aus:

Die vom Erhebungsbogen auf Bildschirm Übertragenen Datensätze wurden nach Eintippen eines entsprechenden Befehls in einen sog. sequentiellen Datenfile¹⁾ auf Magnetplatte überschrieben. Jeder dieser Datensätze, nach wie vor dem formalen Aufbau einer Lochkarte entsprechend, war durch Fallnummer, Dateneinheitsschlüssel, Untersuchungsnummer und Datensatz- bzw. Lochkartennummer eindeutig identifizierbar. In diesem File konnten bis zu 1000 Datensätze bzw. anfangs Lochkarten abgespeichert werden. Da wie der Name es bereits ausdrückt, die Daten sequen-

¹⁾ als Datenfile wird ein vorher mit einem bestimmten Namen gekennzeichneteter und für das entsprechende Computerprogramm erkennbarer Speicherbereich auf einer Magnetplatte oder einem Magnetband bezeichnet.

tiell, d. h. nach der Reihenfolge ihres Eingangs zur Abspeicherung gelangten, ergab es sich zwangsläufig, daß sowohl Daten aus späteren Erstuntersuchungen als auch aus bereits durchgeführten Kontrolluntersuchungen bei bekannten Patienten abgespeichert wurden. Dies machte es erforderlich, die Daten weiterzuverarbeiten, einmal um eventuelle Eingabefehler, die bei derart umfangreichen Datenmenge durchaus möglich sind, erkennen zu können, zum anderen, um für die Auswertung eine vorteilhaftere als die für Suchoperationen aufwendige sequentielle Speichermethode zu haben

Das Vorgehen sei kurz stichpunktartig dargelegt: Zuerst wurden die Daten nach Patientenidentifikationsnummer und den Kennungen für Datenart, Untersuchungsfolge und Datensatznummerierung in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Anschließend erfolgte mit Hilfe eines eigens dafür erstellten Programms eine formale Prüfung der Datensätze auf - was hin und wieder doch einmal vorkam - doppelt eingegebene Datensätze, auf Richtigkeit der laufenden Patientenummerierung, der Datenkennzeichnung sowie Nummerierung der Kontrolluntersuchungen, das Untersuchungsdatum und die Satzlänge (wie der Variablenaufstellung zu entnehmen ist waren verschiedene lange Datensätze möglich).

Hierbei aufgetretene Fehler bzw. Unklarheiten wurden vom Computer über einen Schnelldrucker protokolliert. Von der Dokumentationsassistentin überprüft konnten die eventuell erforderlichen Verbesserungen oder Ergänzungen der Daten leicht mit Hilfe eines sog. Text-Editier-Programms ausgeführt werden. Anschließend wurden die Datensätze, eindeutig identifiziert durch die Patienten-Nummer und die Kombination aus Datenkennung, Untersuchungsnummer und Lochkartennummer, doppelt verkettet, d.h. mit rechnerinternen Datensatzadressverweisen auf den logischen Datensatz-Vorgänger und auf den logischen Nachfolger, im sog. Direkt-Zugriffs-Verfahren (Direct-access-

storage) in den endgültigen Datenfile abgespeichert. Die interne Verwaltung der gespeicherten Datensätze wurde über ein Indexfile, der als Inhaltsverzeichnis diente, mit der Angabe des jeweils ersten und letzten Datensatzes eines Patienten, die dazwischenliegenden verwiesen sowohl vor- als auch rückwärts wie bereits oben erwähnt auf sich selbst, verwaltet. Bei dieser Verkettungsabspeicherung wurden die Daten, quasi als erneute Kontrolle, ein weiteres Mal zwischen bereits gespeicherten und neu zu speichernden, geengechecked. Ergab sich hierbei, daß z. B. bereits abgespeicherte Daten erneut zur Abspeicherung gelangten - dies war durchaus möglich, wenn zwischenzeitlich Ergänzungen bereits verarbeiteter Daten erforderlich waren - wurde darüber erneut ein Druckerprotokoll als Grundlage für ein gezieltes Eingreifen der Dokumentationsassistentin angefertigt.

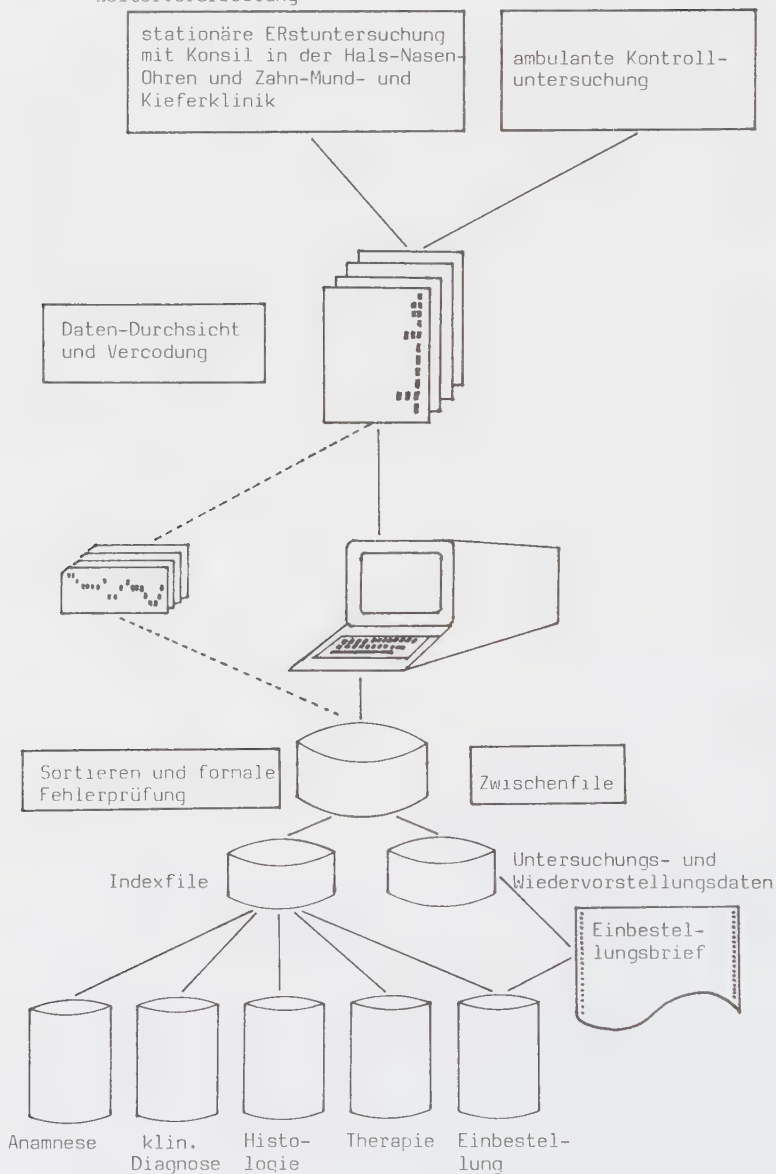
Während der Studie zeigte sich allerdings, daß dieses Verfahren, obwohl dem sequentiellen Speichervorgehen bereits deutlich überlegen, dennoch mit dem vorhandenen Speicherplatz verschwenderisch umgegangen wurde. Erstens mußte jeder Datensatz mit den Informationen versehen abgespeichert werden, die ihn als solchen eindeutig identifizierten, also eine Menge redundanter Information; zweitens wurde bedingt durch die unterschiedlichen Datensatzlängen sehr viel leerer Speicherplatz vergeudet, da der einzelne Datensatz-Speicherbedarf auf Lochkartengröße, und damit auf 80 Spalten, ausgelegt sein mußte. Dies machte eine nochmalige kleinere Änderung der Vorgehensweise erforderlich.

Die Dateneingabe erfolgte hierbei wie bisher. Für die Weiterverarbeitung wurde allerdings für einzelne bestimmte Daten- bzw. Datenteile ein eigener Plattenspeicherbereich, ein sog. File, eingerichtet. So dienen jetzt für die rechnerinterne Verwaltung der Untersuchungsdaten zwei übergeordnete Speicherbereiche.

1. ein File mit, jeder Fall durch seine Nummer eindeutig identifiziert, der Anzahl der bisher bei ihm durchgeführten Untersuchungen, dem Datum zu jeder dieser Einzeluntersuchungen und dem Datum für die nächste geplante Wiedervorstellung. Das Wiedereinbestellungsdatum kann direkt bei der Erstellung der Wiedereinbestellungsbriege hier abgerufen werden. Der zweite sog. Verwaltungsfile ist wiederum ein Indexfile, aufgeteilt nach den einzelnen Datenoberbegriffen, der in Form eines Inhaltsverzeichnisses die Einstiegsadressen zu einem bestimmten Datenbereich eines jeden Falls verwaltet. Die einzelnen Daten konnten dadurch in kleineren, den erforderlichen Datensatzgrößen angepaßten Files, ebenfalls im Direct-access-Verfahren abgespeichert werden. Der etwas größere Nachteil der aufwendigeren Speicherverwaltung wird durch den Vorteil eines noch schnelleren Datenzugriffs und vor allem durch den geringeren Speicherplatzbedarf bei weitem übertroffen.

Der derzeitige Ablauf der Datenerfassung und -weiterverarbeitung ist dem nachfolgenden Schema zu entnehmen und wird dadurch vielleicht etwas verständlicher.

Abb.: 2 Schematische Darstellung der Datenerfassung und Weiterverarbeitung



2. Fragestellung =====

Die vorliegende Arbeit zielt nicht auf eine vollständige Auswertung des während der 6-jährigen Studie gesammelten Datenmaterials ab. Vielmehr soll nur eine erste Zwischenbilanz gezogen und eventuelle Trends aufgezeigt werden. Für weitergehende Aussagen ist das Datenmaterial einerseits hinsichtlich seiner Fallzahlen noch zu gering, andererseits, da es sich um eine prospektive Studie handelt, der Untersuchungszeitraum, in dem auch statistisch abzusichernde Veränderungen zwischen Befund und ätiopathogenetischen Faktoren auftreten könnten, bei den meisten der untersuchten Patienten noch zu kurz. In einer Reihe von Einzelarbeiten (119, unveröffentlichte Dissertation) wurden bisher nur die Daten der Erstuntersuchung ausgewertet. Im vorliegenden Fall soll an einer vergrößerten Fallzahl neben der Zusammenfassung wichtiger Erstuntersuchungsdaten der Schwerpunkt auf die bei den Nachuntersuchungen erhobenen Daten gelegt werden.

Im einzelnen soll zu den folgenden Fragen Stellung genommen werden:

Erstuntersuchung

- Welche Häufigkeitsverteilung findet sich in den einzelnen 4 Diagnosegruppen?
- Unterscheiden sich die einzelnen Gruppen voneinander hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung?

Nachbeobachtung

- Welche Nachbeobachtungszahlen bzw. Untersuchungshäufigkeiten und welche Nachbeobachtungsdauern liegen insgesamt vor?
- Sind in den einzelnen Diagnosegruppen Veränderungen der Leukoplakien im Laufe der Beobachtung aufgetreten?
- Gibt es Vorzugslokalisationen bei den einzelnen Leukoplakien?

- Unterscheidet sich das zeitliche Verhalten der Leukoplakien in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum?
- Unterscheidet sich das zeitliche Verhalten der Leukoplakien bei Rauchern und Nichtrauchern?
- Lassen sich Veränderungen im Sinne einer präkanzerösen Umwandlung primär benigner Leukoplakien trotz Therapie während der Beobachtung nachweisen?
- Lassen sich Rückbildungen bzw. Abheilungen bei benignen Leukoplakien, Präkanzerosen oder Karzinomen während der Nachbeobachtung nachweisen?

3. Ergebnisse =====

3.1. Patientengut

In der Zeit vom 1. Januar 1976 bis zum 31. Dezember 1981 (Stichtag) wurden im Rahmen der Leukoplakie-Sprechstunde an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen insgesamt 561 Patienten mit benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie Frühkarzinomen der Mund- und Lippenschleimhaut erstuntersucht. Darin enthalten ist eine Gruppe von 87 Patienten, die ausschließlich Läsionen der Lippen (Lippenrot) aufwiesen. Die Auswertung dieser Patienten ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Somit verbleiben 474 Patienten mit benignen und präkanzerösen Leukoplakien und Karzinomen der Mundhöhle.

3.1.1. Diagnosegruppen

Für die weitere Auswertung wurden die Patienten in die folgenden vier Leukoplakie-Einzelgruppen aufgegliedert:

benigne nosogene Leukoplakie
benigne noxigene Leukoplakie
Präkanzerose
Karzinom

Ausschlaggebend für die jeweilige Gruppenzuordnung war die bei der Erstuntersuchung erhobene, primäre Diagnose. Unterschieden sich jedoch klinische und histologische Diagnose voneinander, so wurde dem histologischen Befund die für die Zuordnung größere Bedeutung eingeräumt. Fanden sich bei einem Patienten sowohl benigne nosogene als auch benigne noxigene

Herde im Bereich der Mundhöhle, so kam der klinisch ausgeprägtere Befund von Beiden für die Klassifizierung zum tragen.

Als Ergebnis erhielten wir die folgenden vier Gruppen

204 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien
149 Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien
64 Patienten mit Präkanzerosen
57 Patienten mit Karzinomen der Mundschleimhaut

3.1.2. Geschlechtsverteilung

Bei der Gesamt-Gruppe der Leukoplakien einschließlich Mundschleimhautkarzinomen ergibt sich zwischen Männern (n = 278, 58.6 %) und Frauen (n = 196, 41.4 %) ein Verhältnis von 1.4 : 1. Das zeigt, daß Männer etwas häufiger als Frauen Träger einer Leukoplakie, Präkanzerose oder eines enorale Karzinoms sind. Deutlichere Unterschiede ergeben sich, wenn man die Geschlechtsverteilung innerhalb der vier Diagnosegruppen aufstellt.

Während bei den benignen nosogenen Leukoplakien die Frauen (n = 112, 54.9 %) deutlich stärker vertreten sind als die Männer (n = 92, 45.1 %) - das Verhältnis zwischen Männern und Frauen liegt hier bei 1 : 1.2 - , ist das Verhältnis in der Gruppe der benignen noxigenen Leukoplakien umgekehrt. Hier waren 2 mal mehr Männer (n = 100, 67.1 %) als Frauen (n = 49, 32.9 %) an einer Leukoplakie erkrankt. Etwa 1.5 mal häufiger, und damit weniger deutlich als bei den benignen noxigenen Leukoplakien, waren die Männer

(n = 38, 59.4 %) an der Gruppe der klinisch und histologisch präkanzerösen Leukoplakien (n = 64) beteiligt als die Frauen (n = 26, 40.6 %)

Der deutlichste Unterschied ergab sich jedoch bei den Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen. Hier war das männliche Geschlecht mehr als 5 mal stärker vertreten als die Frauen (Männer (n = 48, 84.2 %), Frauen (n = 9, 15.8 %)). (Tab. 13).

Tab.: 13 Geschlechtsverteilung

	Männer	Frauen	gesamt
benigne nosogene Leukoplakie	92	112	204
benigne noxigene Leukoplakie	100	49	249
Präkanzerosen	38	26	64
Karzinome	48	9	57
	278	196	474

3.1.3 Altersverteilung

Hinsichtlich der Altersverteilung ergibt sich bei Betrachtung aller 474 Patienten, daß lediglich 29 Patienten - 14 Männer und 15 Frauen - jünger als 30 Jahre alt sind. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe ist sowohl bei den Männern (n = 83) als auch bei den Frauen (n = 58) das 6. Lebensjahrzehnt, gefolgt von den 40 - 49 jährigen bzw. über 60-jährigen Patienten (Tab. 14).

Deutlicher allerdings werden die Altersunterschiede beim Vergleich der Diagnosen-Einzelgruppen. So ist bei den 92 Männern mit benignen nosogenen Leukoplakien keiner jünger als 23 oder älter als 77 Jahre. Etwa dreiviertel aller männlichen Patienten entfallen auf den Altersbereich zwischen 30 und 59 Jahre. Bei den 112 Patientinnen stellt sich das Bild etwas anders dar. Hier beginnt offensichtlich das Krankheitsbild bereits in jüngeren Jahren. Drei Patientinnen sind jünger als 20 Jahre, die jüngste erst 16. Während das Gros der Frauen 10 Jahre später erkrankt als die Männer, also ab dem 40. Lebensjahr mit einem Maximum zwischen 50 und 59 Jahren. Insgesamt finden sich 93 (83 %) der 112 Frauen zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr. Die älteste Patientin war hier bei der Erstuntersuchung 82 Jahre alt. (Tab. 15, 19 - 21)

Bei den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien liegen die Hauptunterschiede ebenfalls bei den mittleren Altersklassen. Bei den männlichen Patienten waren 7 jünger als 30 Jahre, beim weiblichen Geschlecht 5 Patientinnen. In der Klasse ab 70 Jahre fanden wir bei Männern 8 Patienten, der älteste 83, und bei den Frauen ebenfalls 8, die älteste 79. In den mittleren Altersklassen (30. bis 69. Lebensjahr) waren jedoch mehr als doppelt so viele, d.h. knapp 2.5 mal mehr, Männer

(n = 85) als Frauen (n = 36) mit einer benignen noxigenen Leukoplakie zu finden. (Tab. 16, 19 - 21).

Bei den klinisch und/oder histologisch als Präkanzerose diagnostizierten Läsionen waren die Männer auf die mittleren und höheren Altersgruppen zwischen 30 und 79 Jahre konzentriert. Während bei den Männern das Maximum in der Klasse 40 bis 49 Jahre zu finden war, fand sich dieses bei den weiblichen Präkanzerosträgerinnen 10 Jahre später, nämlich zwischen 50 und 59 Jahren (9 Fälle) und 60 bis 69 Jahren (8 Fälle). (Tab. 17, 19 - 21)

Die Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen waren in der Altersstruktur den Präkanzerosepatienten durchaus ähnlich. Die am häufigsten betroffenen Jahrgänge liegen hier sowohl bei Männern als auch bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren. Allerdings ist hier bei den Frauen die Gesamtgruppe mit einer Zahl von 9 Fällen nicht als repräsentativ anzusehen (Tab. 18 - 21).

Tab.: 14 Alters- und Geschlechtsverteilung aller Fälle
(N = 474)

Alter	Männer	Gesamt %	Geschl. %	Frauen	Gesamt %	Geschl. %
< 19	1	0.2	0.4	4	0.8	2.0
20 - 29	13	2.7	4.7	11	2.3	5.6
30 - 39	42	8.9	15.1	18	3.8	9.2
40 - 49	72	15.2	25.9	32	6.8	16.3
50 - 59	83	17.5	29.8	58	12.2	29.6
60 - 69	44	9.3	15.8	46	9.7	23.5
70 - 79	21	4.4	7.6	24	5.1	12.3
> 80	2	0.4	0.7	3	0.7	1.5
Summe	278	58.6	100.0	196	41.4	100.0

Tab.: 15 Altersverteilung der Pat. mit nosogenen
Leukoplakien

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
< 19	-	3	3
20 - 29	7	7	14
30 - 39	20	8	28
40 - 49	24	18	42
50 - 59	27	35	62
60 - 69	10	28	38
70 - 79	4	12	16
> 80	-	1	1
Summe	92	112	204
jüngster Patient	23	16	16
ältester Patient	77	82	82

Tab.: 16 Altersverteilung der Pat. mit noxigenen
Leukoplakien

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
< 19	1	1	3
20 - 29	6	4	10
30 - 39	14	8	22
40 - 49	23	9	32
50 - 59	31	10	41
60 - 69	17	9	26
70 - 79	7	8	15
> 80	1	-	1
Summe	100	49	149
jüngster Patient	17	18	17
ältester Patient	83	79	83

Tab.: 17 Altersverteilung bei Pat. mit Präkanzerosen

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
< 19	-	-	-
20 - 29	-	-	-
30 - 39	3	2	5
40 - 49	11	3	14
50 - 59	8	9	17
60 - 69	8	8	16
70 - 79	8	3	11
> 80	-	1	1
Summe	38	26	64
jüngster Patient	33	36	33
ältester Patient	77	81	81

Tab.: 18 Altersverteilung bei Pat. mit Karzinomen

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
< 19	-	-	-
20 - 29	-	-	-
30 - 39	5	-	5
40 - 49	14	2	16
50 - 59	17	4	21
60 - 69	9	1	10
70 - 79	2	1	3
> 80	1	1	2
Summe	48	9	57
jüngster Patient	31	45	31
ältester Patient	80	83	83

Tab.: 19 Männer - Altersverteilung

	Fälle	$\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	Min	Max	Range
alle Fälle	278	50.8	13.2	51.0	17	83	66
nosogene L.	92	47.5	12.7	47.0	23	77	54
noxigene L.	100	50.6	13.9	51.0	17	83	66
Präkanzerosen	38	56.6	12.5	56.0	33	77	44
Karzinome	48	52.8	11.7	52.5	31	80	49

Tab.: 20 Frauen - Altersverteilung

	Fälle	$\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	Min	Max	Range
alle Fälle	196	53.8	14.7	56.0	16	83	67
nosogene L.	112	53.7	14.6	56.0	16	82	66
noxigene L.	49	50.7	16.3	52.0	18	79	61
Präkanerzosen	26	58.1	11.4	56.5	36	81	45
Karzinome	9	59.9	11.8	57.0	45	83	38

Tab: 21 Männer und Frauen - Altersverteilung

	Fälle	$\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	Min	Max	Range
alle Fälle	474	52.0	13.9	53.0	16	83	67
nosogene L.	204	50.9	14.1	52.5	16	82	66
noxigene L.	149	50.6	14.6	51.0	17	83	66
Präkanerzosen	64	57.2	12.0	56.0	33	81	48
Karzinome	57	53.9	11.9	54.0	31	83	52

3.1.4. Nachuntersuchungshäufigkeit und Nachunter- suchungsdauer

Insgesamt wurden von Januar 1976 bis Dezember 1981 bei den 474 Leukoplakiepatienten 2477 Untersuchungen einschließlich der stationären Aufnahmeuntersuchung durchgeführt. Somit beläuft sich die Zahl der ambulanten Kontrolluntersuchungen auf 2003 in den 6 Jahren der Studie. Bereits 1976 betrug die Zahl der Nachbeobachtungen bei 69 in die Studie aufgenommenen Fällen 78 und steigerte sich bis zum Jahr 1979 auf 461 Kontrolluntersuchungen. 1980 wurde mit 454 ein ähnlich hohes Ergebnis erreicht. Da damit das Kapazitätsmaximum für die Leukoplakiesprechstunde - sie wurde neben der Kliniksroutine abgehalten - erreicht war, wurde vereinbart, Patienten mit klinisch unauffälligem Lichen planus mucosae nicht mehr in die Studie aufzunehmen. Es wurden nur noch Patienten mit schweren Läsionen, z.B. Lichen planus partim pemphigoides, dokumentiert. Damit ist der Rückgang der Neuaufnahmen im Jahr 1981 auf etwa ein Viertel des Vorjahreswertes zu erklären. Die Zahl der Kontrolluntersuchungen ging jedoch nur etwa um ein knappes Viertel zurück. (Tab. 22).

Zieht man von der Gesamtzahl die 51 Patienten ab, die nur einmal untersucht wurden, verbleiben immerhin 423 Fälle, bei denen mindestens eine Kontrolluntersuchung in der Dermatologischen Universitäts-Klinik Erlangen durchgeführt werden konnte. (Tab. 23). Bei 59 Patienten (13,9 %) lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 1 und 6 Monaten, bei 60 (14,2 %) zwischen 7 Monaten und 1 Jahr. 310 Patienten konnten zwischen mindestens 1 Monat und 3 Jahren, 97 Patienten sogar 3 bis 5 Jahre nachbeobachtet werden. 16 Männer und Frauen (3,8 %) kamen bereits mehr als 5 Jahre zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in die Klinik (Tab. 24, Abb. 3).

Tab.: 22 Übersicht über die in den Jahren 1976 bis
1981 durchgeführten Untersuchungen

Untersuchungen	1976	1977	1978	1979	1980	1981
1	N = 69	87	105	86	99	28
2	48	65	84	89	98	33
3	20	68	55	89	70	44
4	8	66	33	69	59	48
5	2	46	34	45	46	45
6		33	37	28	32	40
7		18	37	22	26	23
8		10	22	32	19	23
9		5	14	32	17	21
10		1	11	21	23	15
11			10	13	14	15
12			3	10	9	7
13			2	6	10	4
14			2	-	11	4
15				2	6	6
16				1	4	6
17				1	1	7
18				1	1	5
19					2	4
20					1	2
21					1	-
22					1	-
23					1	-
24					1	-
25					1	-
26						1
27						1
Untersuchungen insgesamt	147	399	449	547	553	382
Kontroll- untersuchungen	78	312	344	461	454	354

Tab.: 23 Erst- und Kontrolluntersuchungen in den einzelnen Leukoplakiegruppen

Leukoplakiegruppe	erstuntersucht	nachbeobachtet
benigne nosogene L.	14	190
benigne noxigene L.	14	135
Präkanzerosen	6	58
Karzinome	17	40
Gesamt	51	423

Tab.: 24 Zahl der nachbeobachteten Patienten aufgeschlüsselt nach Beobachtungsdauer (in 6 Monatsschritten)

Beobachtungszeitraum	Fallzahl	kumuliert
1 mal untersucht	51	474
1 - 6 Mon.	59	423
7 - 12	60	364
13 - 18	58	304
19 - 24	60	246
25 - 30	38	186
31 - 36	35	148
37 - 42	37	113
43 - 48	32	76
49 - 54	18	44
55 - 60	10	26
61 - 66	12	16
über 67 Mon.	4	4
Summe	474	

Tab.: 25 Durchschnittliche Beobachtungszeiträume der einzelnen Diagnosengruppen

	nosogene Leukopl.	noxigene Leukopl.	Präkanzerösen	Karzinome	Gesamt
nur Erstunters.	N = 14	N = 14	N = 6	N = 17	N = 51
im Follow-up	N = 190	N = 135	N = 58	N = 40	N = 423
Mittelwert $\bar{x}$ (Monate)	26.3 Mon.	22.7 Mon.	31.1 Mon.	18.7 Mon.	25.1 Mon.
Standardabw. s	17.2	15.3	17.7	14.9	16.8
Median $\tilde{x}$	21.0	22.0	33.0	13.0	22.0
Minimum	1	1	4	3	1
Maximum	69	66	70	66	70
Range	68	65	66	63	69

Tab.: 26 Durchschnittlich durchgeführte Untersuchungen

	Fälle	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabw. s	Median $\tilde{x}$	Min	Max	Range
alle MSH-Fälle	474	5.3	3.9	4	1	27	26
nosogene Leukopl.	204	6.0	4.9	5	1	20	19
noxigene Leukopl.	149	4.3	2.7	4	1	19	18
Präkanerzosen	64	7.3	5.3	6	1	27	26
Karzinome	57	3.2	3.3	2	1	17	16

Am häufigsten kamen die Patienten mit Präkanerzosen der Mundschleimhaut in die "Leukoplakiesprechstunde" der Dermatologischen Universitätsklinik (durchschnittlich 7.3 mal), am wenigsten die Patienten mit Karzinomen (durchschnittlich 3.2 mal). Die Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien wurden im Schnitt 6 mal und die Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien 4.3 mal nachbeobachtet. Etwas präziser scheint mir jedoch im vorliegenden Fall die Angaben des Median, da er von Extremwerten unbeeinflusst bleibt. (Siehe hierzu Tab. 26). Das heißt, daß bei 50 % der Patienten weniger oder dem Medianwert entsprechende Untersuchungen und bei 50 % über dem Medianwert liegende Untersuchungen durchgeführt wurden.

Was die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer in Monaten angeht, so liegen ebenfalls die Präkanzerosen mit 31 Monaten vorne, gefolgt von den Patienten mit nosogenen und noxigenen Leukoplakien. Nur 18.7 Monate, d. h. etwa eineinhalb Jahre, konnten im Schnitt die Patienten mit enoralen Karzinomen unter Beobachtung gehalten werden. Nimmt man auch hier den Median als deskriptives Maß, so zeigt sich, daß 50 % 13 Monate oder kürzer im follow-up verblieben sind.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Zahl der jeweiligen Untersuchungen, Erst- und Kontrolluntersuchungen, geben Tab. 27 und Abb. 4. Es zeichnen sich 3 Gruppen ab, abgesehen von den Patienten, die bisher überhaupt nur einmal untersucht wurden.

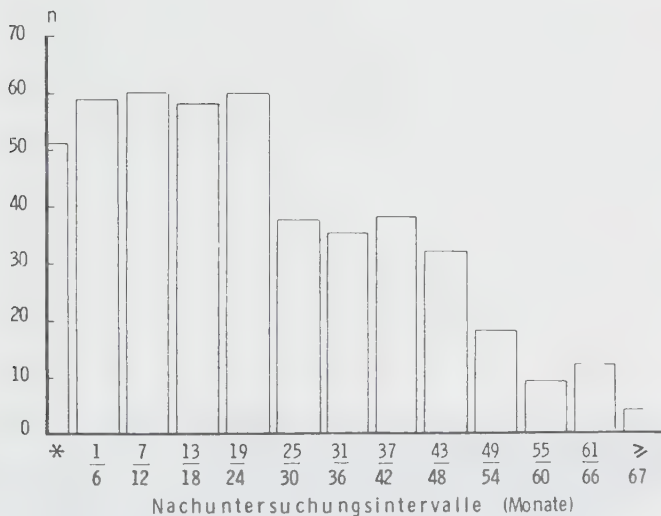
Die erste Gruppe (n = 295 Patienten) mit mindestens 2 bis 6 Untersuchungen. Die nächste Gruppe mit 7 bis 11 Untersuchungen umfaßt, zwar deutlich unter der vorgenannten Zahl, immerhin noch 97 Fälle. Mit insgesamt 12 oder mehr Untersuchungen, d.h. 11 oder mehr Kontrolluntersuchungen, sind noch 31 Patienten in der Studie.

89.2 % aller Patienten stellten sich immerhin zu mindestens einer Kontrolluntersuchung in der Klinik wiedervor. Knapp die Hälfte der Leukoplakiepatienten (47.5 %) kam nach der stationären Erstuntersuchung bisher noch 5 mal in die ambulante Sprechstunde. Die "treueste" Patientin stellte sich nach der Erstuntersuchung in der Zwischenzeit zu 26 ambulanten Kontrolluntersuchungen wieder vor.

Tab.: 27 Durchgeführte Untersuchungen

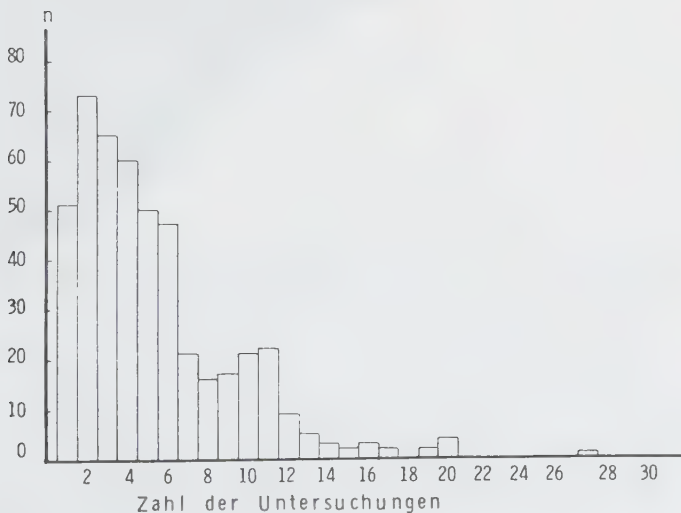
Zahl der Untersuchungen	Patienten %		kumuliert	%
1	51	10.8	474	100
2	73	15.4	423	89.2
3	65	13.7	350	73.8
4	60	12.7	285	60.1
5	50	10.5	225	47.5
6	47	9.9	175	36.9
7	21	4.4	128	27.0
8	16	3.4	107	22.6
9	17	3.6	91	19.2
10	21	4.4	74	15.6
11	22	4.6	33	11.2
12	9	1.9	31	6.5
13	5	1.1	22	4.6
14	3	0.6	17	3.6
15	2	0.4	15	3.2
16	3	0.6	12	2.5
17	2	0.4	9	1.9
18	-	-	-	-
19	2	0.4	7	1.5
20	4	0.8	5	1.1
.	.	.	.	.
27	1	0.2	1	0.2
Summe	474	100.0		

Abb: 3 Anzahl der nachuntersuchten Patienten
(Einteilung in 6 Monatsintervallen)



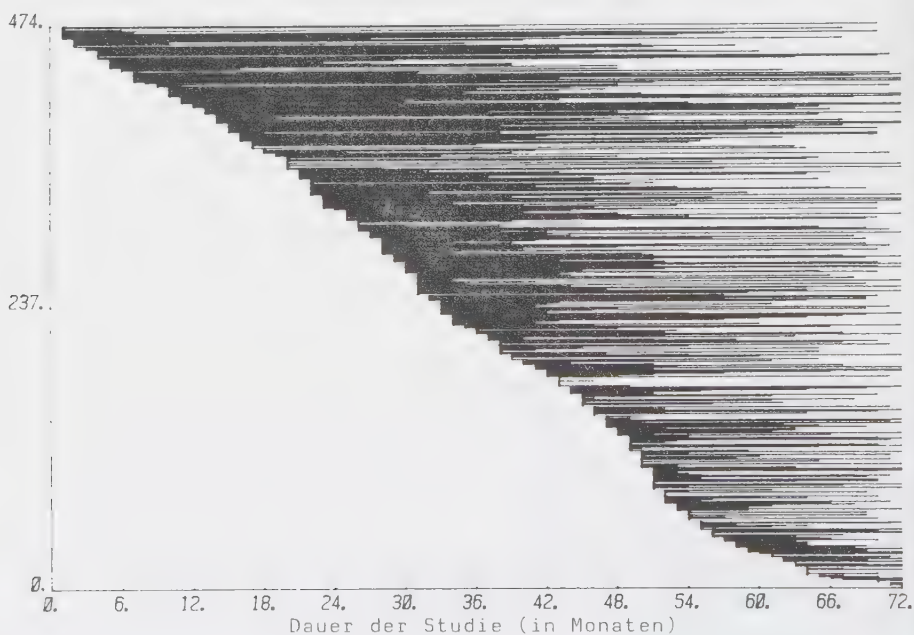
Die mit * gekennzeichnete erste Säule gibt die Zahl der nur erstuntersuchten Patienten wieder.

Abb.: 4 Übersicht über die durchgeführten Kontrolluntersuchungen



über die durchschnittlichen Untersuchungen bzw. durchschnittliche Untersuchungsdauer aller 474 Patienten und aufgeschlüsselt nach den 4 Diagnosengruppen benigne-nosogene und noxigene-Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinomen geben die Tabellen 25 und 26 nähere Auskunft.

Abb: 5 Darstellung der Einzelverläufe aller Patienten (n = 474) vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis zum Stichtag 31.12.1981.



Ergänzend muß betont werden, daß sich die zwangsläufig schwindenden Kurvenverläufe dadurch ergeben, daß die Patienten nicht alle an einem Tag in die Studie aufgenommen wurden, sondern successive, und daß Patienten im Lauf der Jahre - die Gründe seien vorerst dahingestellt - aus dem Untersuchungspool wieder ausgeschieden sind. Einen Überblick hierzu versucht Abb. 5 zu geben. Jeder Patient ist hier als Linie dargestellt, die mit Zeitpunkt der Erstuntersuchung beginnt und zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung endet. Die nur erstuntersuchten Patienten sind als Punkt wiedergegeben. Die in der Abszisse angegebenen Zahlen stellen die Monate nach Beginn der Studie dar. Die Gesamtlaufzeit der Studie beträgt insgesamt 72 Monate.

3.1.5. Lokalisationen

Im folgenden erfolgt eine Darstellung der Lokalisationsverteilung der Leukoplakien. Daß die Summe der Patienten hierbei größer als 474 ist, erklärt sich dadurch, daß einerseits Lokalisationsänderungen während des Untersuchungszeitraumes mitberücksichtigt wurden und daß zweitens mehr als eine Lokalisation betroffen sein konnte.

3.1.5.1. Gaumen

Bei den 474 Patienten war 98 mal die Leukoplakie, Präkanzerose oder das Karzinom am Gaumen zu finden (59 Männer, 39 Frauen).

Mit einem Anteil von 39.8 % wurde am häufigsten eine benigne noxigene Leukoplakie diagnostiziert (n = 39). Etwa gleichhäufig war am Gaumen eine nosogene Leukoplakie (n = 37, 37.8 %) zu finden. Bei 4 Fällen (4.1 %) bot sich über den Beobachtungszeitraum ein wechselndes Bild der Leukoplakie, d.h. die Läsion ähnelte einmal mehr einer benignen noxigenen, das nächste Mal mehr einer benignen nosogenen Leukoplakie. Bei drei ausschließlich männlichen Patienten wurde die Diagnose Präkanzerose bereits klinisch gestellt, in einem weiteren Fall - am weichen Gaumen - wurde histologisch die Diagnose Präkanzerose, Dysplasiegrad 2, gestellt. Die hier durchgeführte Strahlentherapie brachte während des 10-monatigen Beobachtungszeitraums keine Remission. Bei 8 Patienten waren die Läsionen bereits carcinomatös verändert. Weiterhin wurde bei 2 Fällen simultan bzw. metachron eine noxigene Leukoplakie und eine Präkanzerose beobachtet, in einem weiteren Fall neben einer noxigenen Leukoplakie zusätzlich ein Karzinom. Die Diagnose Erythroplakie des Gaumens wurde nur einmal gestellt. Die dritte klinisch als Präkanzerose angesehene Leukoplakie erwies sich histologisch als Pemphigus der Mundschleimhaut, der nach 3 Monaten abgeheilt war. Bei allen

8 (7 Männer, 1 Frau) klinisch als Karzinom diagnostizierten Läsionen wurde die Diagnose histologisch bestätigt (4 mal harter Gaumen, 2 mal weicher Gaumen und 2 mal beide Anteile). Bei der Hälfte dieser Fälle war der Gaumen einzige Lokalisation bei den anderen vier Patienten waren zusätzlich Zungenrand und/oder Alveolarkamm oben mitbetroffen.

3.1.5.2. Alveolarkamm und/oder Gingiva oben

125 Leukoplakiepatienten (26.3 %) zeigten Läsionen am Alveolarkamm bzw. an der Gingiva oben. Den größten Teil (knapp ein Drittel) machten hierbei die benignen nosogenen Leukoplakien aus. 38 Patienten (30.4 %) wiesen noxigene Läsionen auf, die restlichen 21 Fälle zeigten folgendes diagnostisches Bild. 5 mal simultan bzw. metachrones Auftreten benigner noxigener und benigner nosogener Leukoplakie, 4 Präkanzerosen, 8 Karzinome, je 1 Patient wies eine benigne noxigene Leukoplakie mit präkanzerösen Anteilen simultan, der andere metachron auf. Bei einem Patienten handelte es sich um eine Erythroplakie, bei einem weiteren um ein malignes Lymphom. Bei einem Patienten entwickelte sich auf dem Boden einer primär als nosogen imponierenden Leukoplakie über das klinische Bild einer noxigenen Leukoplakie eine Präkanzerose.

3.1.5.3. Wange

Owohl PINDBORG 1980 eine getrennte Betrachtung von Wangenschleimhaut und labialer Kommissur vorschlägt und damit begründet, daß beide Lokalisationen embryologisch von verschiedenen Keimschichten abstammen, haben wir, dem Großteil der Untersucher folgend, die beiden Lokalisationen als eine Einheit angesehen, obwohl die Auftrennung bei der Datenerhebung möglich und vorgesehen war, allerdings von den ein-

zelen Untersuchern unterschiedlich genau bezeichnet wurde. Die Wangenschleimhaut einschließlich der retro-kommissuralen Anteile war bei unserem Patientengut die am häufigsten betroffene und offensichtlich prädisponierte Stelle für Schleimhautläsionen (n = 356, 75.1 %).

Bei knapp der Hälfte (n = 176, 49.6 %) fanden sich nosogene Leukoplakien. In 30.7 % und damit nahezu identisch mit dem Vorkommen am Alveolarkamm, waren die noxigenen Leukoplakien beteiligt. Bemerkenswert hoch war der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Erkrankung das klinische Bild sowohl nosogen als auch noxigen erschien (n = 45, 12.6 %).

Im Gegensatz zu den übrigen Lokalisationen waren die Präkanzerosen bzw. die Karzinome an der Wangenschleimhaut auffallend gering vertreten. 6 Mal (1.7 %) fand sich eine Präkanzerose, 4 mal (1.1 %) ein Karzinom. Bei 14 Patienten wurden neben einer Präkanzerose eine noxigene (n = 6), eine nosogene (n = 4) bzw. beide benignen Leukoplakien (n = 4) gefunden. Ein Patient wies eine Erythroplakie auf, ein weiterer ein Ackerman-Karzinom in Verbindung mit einer noxigenen Leukoplakie mit präkanzerösen Anteilen.

3.1.5.4. Retromolar

Retromolar wurde bei 82 Patienten (17.2 %) eine Leukoplakie gefunden. Den Hauptanteil machten dabei die noxigenen Leukoplakien bei 45 Patienten (54.9 %) aus. Mehr als ein Drittel (n = 31, 37.8 %) zeigten eine benigne nosogene Leukoplakie. Bei einem Patienten wurde klinisch sowohl eine noxigene als auch eine nosogene Leukoplakie diagnostiziert. In einem Fall wurde eine Präkanzerose und bei vier Patienten bereits klinisch ein Karzinom diagnostiziert.

3.1.5.5. Zunge

Nach der Wange war die Zunge die am häufigsten befallene Region der oralen Schleimhaut (n = 219). Bei mehr als der Hälfte der Patienten (n = 121, 55.3 %) fand sich an der Zunge eine benigne nosogene Leukoplakie. Während eine noxigene Leukoplakie nur bei 36 Patienten (16.4 %) beobachtet wurde. Dagegen war der Anteil der Präkanzerosen im Gegensatz zu den bisher behandelten Lokalisationen deutlich erhöht. 22 Patienten (10.0 %) wiesen eine Präkanzerose auf, 9 davon als einzige Lokalisation, 7 mal wurde zusätzlich eine noxigene, einmal eine nosogene und 5 mal sowohl eine noxigene als auch eine nosogene Leukoplakie gefunden. 23 Patienten (10.5 %) kamen mit einem Zungenkarzinom. Je ein Patient hatte eine Erythroplakie bzw. ein Karzinom mit präkanzerösen und nosogenen Anteilen.

3.1.5.6. Alveolarkamm und/oder Gingiva unten

162 Patienten zeigten Leukoplakien am Alveolarkamm bzw. an der Gingiva unten. Während sich die nosogenen und die noxigenen Leukoplakien ähnlich hinsichtlich ihrer Auftretenshäufigkeit verhielten wie an den übrigen Lokalisationen (n = 76, 47.2 % bzw. n = 54, 33.5 %) war auch hier der Anteil der Präkanzerosen und Karzinome gegenüber den oberen Anteilen der Mundhöhle deutlich erhöht. 11 Karzinome (6,8 %) waren hier lokalisiert. 12 mal fand sich im Verlauf eine Präkanzerose (7 mal als alleinige Diagnose, 4 mal zusätzlich eine noxigene, ein weiteres Mal eine zusätzlich nosogene Leukoplakie). Außerdem war der Alveolarkamm/die Gingiva Sitz einer Erythroplakie und eines Ackerman-Karzinoms.

3.1.5.7. Mundboden

Von den 474 Leukoplakiepatienten wiesen nur 54 Läsionen am Mundboden auf. Bemerkenswert ist hierbei, daß den Hauptanteil der Diagnosen die Karzinome und die Präkanzerosen ausmachten. Bei 15 Patienten fand sich ein Karzinom (27.8 %), 14 hatten eine Präkanzerose, 9 mal als alleinige Diagnose, 2 mal vergesellschaftet mit einer noxigenen, 1 mal mit einer nosogenen und 2 mal beiden benignen Leukoplakien. Jeweils ca. ein Fünftel zeigte entweder eine nosogene (n = 10, 18.5 %) oder eine noxigene Leukoplakie (n = 11, 20.4 %). Bei einem Patienten glich die Läsion mal mehr einer nosogenen Leukoplakie, d. h. einem Lichen planus mucosae, mal mehr einer noxigenen Leukoplakie. Bei zwei Patienten wurde neben dem Karzinom eine benigne noxigene Leukoplakie angetroffen. Bei einem Patienten war am Mundboden ein Ackerman-Karzinom lokalisiert.

Tabelle 28 faßt diese Angaben nochmals zusammen.

Tab.: 28 Verteilung der Lokalisation bei n = 474 Patienten

Harter und/oder weicher Gaumen	N = 98	20.7 %
Alveolarkamm und/oder Gingiva oben	125	26.4 %
retromolar	82	17.3 %
Wangenschleimhaut und/oder retrokomm.	356	75.1 %
Zunge einschl. Zungenunters.	219	46.0 %
Alveolarkamm und/oder Gingiva unten	162	34.2 %
Mundboden	54	11.4 %

3.2. Benigne nosogene Leukoplakie

Bei den 204 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien waren die Frauen (54.9 %) häufiger vertreten als die Männer (45.1 %). Der Altersdurchschnitt betrug in der Gesamtgruppe 50.9 Jahre, wobei die Männer mit 47.5 Jahren allerdings im Schnitt jünger waren als die weiblichen Patienten.

Bei 14 der insgesamt 204 Patienten konnte lediglich die Erstuntersuchung durchgeführt werden. 3 der verbleibenden 190 Fälle kamen immerhin insgesamt 20 mal, d.h. 19 mal zur Kontrolluntersuchung, in die ambulante Sprechstunde der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen.

3.2.1. Lokalisationen

Eine Zusammenstellung der betroffenen Lokalisationen bzw. die Aufstellung über die Zahl der Patienten mit mehr als einer Läsion im Bereich der Mundhöhle geben Tab. 29 und Tab. 30 wieder.

Nur bei 44 der 204 Patienten war die nosogene Leukoplakie an einer Stelle zu finden, bei den übrigen 160 waren mindestens zwei unterschiedlich lokalisierte Herde vorhanden. Trat dieser benigne Leukoplakietyp solitär in der Mundhöhle auf, so war er bei 44 Fällen insgesamt 36 mal an der Wangenschleimhaut zu finden.

Tab.: 29 Lokalisationsverteilung nosogener Leukoplakien, wenn nur eine Läsion gefunden wurde.

Lokalisation	Anzahl
Gaumen	-
Gingiva oben/ Alveolarkamm	2
Wange/retrokomm.	36
Zunge	5
Gingiva/unten Alveolarkamm	-
Mundboden	1
Patienten mit einer Lokalisation	44

Tab.: 30 Ein- bzw. mehrfaches Auftreten von benignen nosogenen Leukoplakien

Zahl der Lokalisationen	Fallzahl
1	44
2	65
3	46
4	30
5	15
6 und mehr	4
	204

72 dieser Patienten wiesen zusätzliche Veränderungen an den Lippen auf, die allerdings hier außer Acht bleiben.

3.2.2. Therapie

Um eine Aussage über das Verhalten benigner nosogener Leukoplakien machen zu können, wollten wir gerade in dieser Gruppe, sofern überhaupt erforderlich, eine möglichst blande Therapie durchführen. So war bei 84 der 190 zwei- oder mehrmals kontrollierten Patienten keine Behandlung eingeleitet, sondern lediglich eine Beobachtung der Schleimhautbefunde nach den weiter oben aufgeführten Beobachtungskriterien und -abständen vorgenommen.

Am häufigsten wurde beim Lichen planus mucosae, der den Überwiegenden Anteil der benignen nosogenen Leukoplakien ausmachte, sowohl intern als auch lokal Retinoid bzw. Vitamin-A-Säure in einer 0.05 %-igen Konzentration in Dyne-xan-Haftsalbe angewendet, insgesamt bei 67 Patienten als Monotherapie. Bei weiteren 14 Patienten, zumeist lagen hier erosive bzw. pemphigoide Formen des Lichen planus mucosae vor, wurde zusätzlich ein steroidhaltiges Externum (z. B. Volon-A-Haftsalbe, Betnesol Pastillen) in der Lokalthherapie eingesetzt. Die eben genannten steroidhaltigen Externa als einzige angewandte Therapieform kamen bei nur 18 Patienten zur Anwendung.

Bei 51 dieser bereits genannten Fälle wurde als zusätzliche Maßnahme eine Zahn- bzw. Gebiß- und Prothesensanierung und als blande symptomatische Maßnahme die Mundspülung mit - im einfachsten Fall Kamillentee oder Subcutin - und/oder Hexoral-Lösung empfohlen. (Tab. 31).

Tab.: 31 Therapiemaßnahmen bei benignen nosogenen Leukoplakien

Cortison	18
Vitamin-A-Säure / Tigason	67
Kombination Cortison / Vit.-A.-Säure	14
Nur Beobachtung	84
Operative Entfernung	7
Gesamtzahl der nosogenen Leukoplakien	190

2.1.4. Zeitliche Ansetzung des Befundes

Wie bereits erwähnt, kann bei den 14 nur erstuntersuchten Patienten naturgemäß keine Aussage über das zeitliche Verhalten der bei ihnen festgestellten Läsionen gemacht werden. 24 der restlichen 190 ein oder mehrmals kontrollierten Patienten wurden im Laufe der Untersuchungen mit oder ohne Therapie erscheinungsfrei. Bei 42 Patienten konnten wir nach unserer Definition eine Besserung der Schleimhautveränderungen im Sinne einer Verkleinerung der Läsion bzw. einer Reduktion der zahlenmäßig betroffenen Schleimhautareale feststellen.

Bei gut einem Drittel unserer nachbeobachteten Fälle (n = 67) war allerdings keine Befundänderung festzustellen, bei 11 weiteren Patienten heilten zwar die weißen Plaques an einer Stelle ab, traten allerdings an verschiedenen anderen Lokalisationen im Bereich der Mundhöhle erneut auf, sodaß wir weder von einer Verschlechterung noch von einer Besserung im obigen Sinne sprechen können. Bei 25 Patienten mußten wir jedoch im Verlauf der Nachuntersuchungen eine Zunahme der betroffenen Lokalisationen bzw. eine teils erosive Veränderung und damit eine Verschlechterung des ursprünglichen Befundes beobachten.

Bei 6 der 190 kontrollierten Patienten bot sich klinisch ein etwas unklares Bild insofern, daß die Läsionen bei der einen Untersuchung eher einer benignen toxigenen Leukoplakie mit rötlicher Oberfläche glichen, bei der nächsten Kontrolle dann wieder das typische streifige Bild eines Lichen planus mucosae aufwiesen. Wegen nicht ständig zumutbarer Probebiopsien zur histologischen Absicherung der Diagnose sollen diese Patienten, der histologischen Diagnose der Erstuntersuchung

entsprechend, in der Gruppe der benignen nosogenen Leukoplakien verbleiben. Hinzu kommen noch 3 Patienten, die ursprünglich wegen einer Erkrankung im Lippenbereich mit in die Studie aufgenommen wurden, dann allerdings im Laufe der Nachbeobachtung wegen ihrer Primärerkrankung in der Mundhöhle Lichen planus typische Veränderungen entwickelten. Sie werden ebenfalls hier mit berücksichtigt. (Tab. 32).

Tab.: 32 Zeitlicher klinischer Verlauf benigner nosogener Leukoplakien

nur einmal untersucht	N = 14
erscheinungsfrei	34
status idem	67
Verminderung der Lokalisation	42
Vermehrung der Lokalisationen	25
Wechsel der Lokalisation	11
Änderung des klinischen Bildes	8
im Verlauf der Untersuchung entstanden	3

3.3. Benigne noxigene Leukoplakie

3.3.1. Lokalisationen

Bei 71 der 149 Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien wurde jeweils nur eine Lokalisation im Cavum oris gefunden - die zusätzlichen Lippenaffektionen bei 20 dieser Patienten seien hierbei vernachlässigt.

Am häufigsten (44 mal, 62 %) kommen in diesem Kollektiv Leukoplakieherde an der Wangenschleimhaut einschließlich der retrokommissuralen Anteile vor. In weitaus geringerer Zahl, jeweils sieben, waren die Alveolarkämme und/oder die Gingiven oben bzw. unten als Manifestationsort einer benignen noxigenen Leukoplakie zu finden. An der Zunge und am Gaumen fanden wir bei jeweils 6 dieser 71 Patienten benigne noxigene Leukoplakien. Der Mundboden war hier nur ein einziges Mal als Sitz einer noxigenen Leukoplakie auszumachen. (Tab.33).

Es fällt auf, dass mehr als die Hälfte, nämlich 78 Patienten, an zwei oder mehr Stellen benigne noxigene Leukoplakien aufwiesen. Bei 18 dieser Patienten kommen zusätzliche Lippenveränderungen hinzu. Allein bei 64 Patienten war hierbei die Wangenschleimhaut als Hauptmanifestationsort einer benignen noxigenen Leukoplakie auszumachen. Bei 25 Patienten traten Herde kombiniert an Wange und Zunge auf. Auch beim kombinierten Auftreten benigner noxigener Leukoplakien war der Mundboden mit 11 von 78 Patienten am seltensten betroffen. Eine Zusammenstellung der Fallzahl mit mehr als einer abgrenzbaren Leukoplakie versucht Tab. 34 wiederzugeben.

Bei 41 der letztgenannten 78 Patienten fanden sich gleichzeitig zwei von einander unabhängige Leukoplakieareale, in 25 Fällen waren es 3 und in 12 Fällen 4 oder mehr Herde (Tab. 35).

Tab.: 33 Lokalisationen mit benignen noxischen Leukoplakien (bei allen diesen Patienten war jeweils nur eine intraorale Lokalisation betroffen).

Lokalisation	ohne zusätzliche Lippenbeteiligung	mit zusätzlicher Lippenbeteiligung	Gesamt
Gaumen	3	3	6
Alveolarkamm / Gingiva oben	6	1	7
Wange / retrokomm.	32	12	44
Zunge	5	1	6
Alveolarkamm / Gingiva unten	4	3	7
Mundboden	1	-	1
Nur eine Lokalisation betroffen	51	20	71

Tab. 34 Kombiniertes Auftreten von benignen noxigenen
Leukoplakien (beidiesen Patienten waren mehrere
benigne Leukoplakie-Herde zu finden)

Gaumen	Gingiva oben	Wange	Zunge	Gingiva unten	Mundboden	Lippe	Fälle
	X	X				1	1
X	X						1
			X	X			1
X				X		1	2
	X			X			3
X		X					5
	X		X				2
		X		X		5	11
	X	X					6
X		X				1	1
		X	X			2	7
X			X				1
	X	X	X			1	3
		X	X		X	1	2
		X	X	X			1
	X		X		X		1
X	X	X					2
	X	X		X		2	7
X		X	X				2
		X		X	X		1
X	X			X			3
X		X		X			3
		X	X	X	X		2
	X	X	X	X			2
X		X	X		X	1	1
X	X	X	X				1
X	X	X		X		1	2
X	X	X	X	X	X	2	4
28	38	64	30	42	11	18	78

Tab.: 35 Anzahl der voneinander abgrenzbaren Herde
bei Patienten mit benignen noxigenen Leuko-
plakien

Lokalisation	Fälle	davon mit zusätzlicher Lippenbeteiligung
1	71	20
2	41	10
3	25	4
4	8	2
> 5	4	2
Gesamt	149	38

3.3.2. Therapie

Außer den zur histologischen Beurteilung erforderlichen Probiopsien wurden zwei 110 Patienten keine weitergehenden Therapiemaßnahmen ergriffen. Sie wurden lediglich in regelmäßigen Abständen nach den bereits früher angeführten Richtlinien nachbeobachtet. Hinzu kommen weitere 9 Patienten, die primär wegen Veränderungen der Lippen (Präkanzerose oder Karzinom) operativ behandelt wurden, zusätzlich jedoch noch intraorale Leukoplakieherde aufwiesen. Auch hier wurde die benigne noxigene Leukoplakie nicht therapiert, sondern regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen.

Bei 12 Patienten wurden die Leukoplakieherde vollständig chirurgisch entfernt. Bei einem dieser Patienten kamen wegen der multiplen im Verlauf aufgetretenen Leukoplakieherde zeitweise zusätzlich Cortison- und Vitamin-A-Säure-haltige Externa zur lokalen Anwendung. In drei weiteren Fällen wurden

kurzzeitig Externa eingesetzt, 3 mal Vitamin-A-Säure und ein einziges Mal ein Cortison-haltiges Präparat als Monotherapie. (Tab. 36).

Tab.: 36 Therapie bei benignen noxigenen Leukoplakien

keine Therapie nur Beobachtung	110
ohne Therapie der Leukoplakie, jedoch mit operativem Eingriff im Lippenbereich	9
op. Entfernung der Leukoplakie	11
Entfernung der L. und zusätzliche Anwendung von Cortison- und Vitamin-A-Säure Therapie	1
lokale Cortison-Therapie	1
lokale Vitamin-A-Säure Therapie	3

nur einmalige Untersuchung	14
Gesamtzahl	149

3.3.3. Zeitliche Änderung des Befundes

Bei Betrachtung des Heilerfolges in der Gruppe der 149 Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien müssen 14 Patienten außer Acht gelassen werden, da bei ihnen lediglich die Erstuntersuchung durchgeführt werden konnte. Von den verbleibenden 135 Patienten waren im Vergleich zur Erstuntersuchung zur jeweils letzten Kontrolluntersuchung 54 Patienten (40 %) erscheinungsfrei, d. h. klinisch waren keine leukoplakischen Veränderungen mehr zu diagnostizieren.

Bei einem zwar etwas niedrigeren aber ähnlich hohen Prozentsatz allerdings (46 Fälle, 34 %) blieb der Leukoplakiebefund unverändert. Klinisch konnte weder eine Verschlechterung noch eine Besserung festgestellt werden. Bei 13 weiteren Patienten war zwar eine Abheilung des Primärherdes eingetreten, an einer anderen Stelle jedoch ein neuer, benigner noxigener Leukoplakieherd entstanden. Inwieweit an diesen Stellen bereits vorher subklinisch unauffällige Veränderungen bestanden hatten, läßt sich im nachhinein nicht mehr sicher nachvollziehen.

Eine als Verschlechterung der Erkrankung definierte Ausbreitung der Leukoplakie war bei 6 Patienten festzustellen. Bei zwei weiteren Fällen war weder klinisch noch histologisch mit Sicherheit klärbar, ob es sich um eine benigne noxigene oder eher um eine benigne nosogene Leukoplakie im Sinne eines Lichen planus mucosae handelte. Vier Patienten boten während der Nachuntersuchungen wegen primärer Veränderungen im Bereich der Lippen neu aufgetretene Leukoplakien im Mundbereich (Tab. 37).

Tab.: 37 Zeitliche Veränderung des Befundes bei Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien (Erste und letzte Untersuchung jeweils gegenübergestellt)

erscheinungsfrei	54
Status idem	46
Besserung im Sinne einer Verminderung der Lokalisationen	13
Änderung der Lokalisation	10
Verschlechterung (im Sinne einer Ausbreitung)	6
Änderung des klinischen Bildes	2
Leukoplakie während der Beobachtung aufgetreten	4
nur 1 Beobachtung durchgeführt	14
Gesamt	149

3.4. Präkanzerosen =====

3.4.1. Zusammensetzung der Diagnosengruppen

Im vorliegenden Abschnitt werden auch Patienten berücksichtigt, bei denen primär eine benigne Leukoplakie vorlag, jedoch während der Nachbeobachtungszeit eine maligne Transformation erfolgte.

Von den insgesamt 474 untersuchten Patienten wurde bei 37 Patienten die bereits klinisch als Präkanzerose diagnostizierte Veränderung histologisch als solche gesichert. Bei 13 klinisch als Präkanzerose angesehenen Läsionen ergab die histologische Beurteilung in 10 Fällen die Diagnose benigne nosogene bzw. benigne noxigene Leukoplakie. Bei 2 Patienten handelte es sich bereits um ein fortgeschrittenes invasives Karzinom, beim dreizehnten Patienten lag ein sog. Ackerman-Karzinom vor. Sie werden dementsprechend der Gruppe der Karzinompatienten zugeteilt.

Bei weiteren 25 Patienten mit histologisch gesicherter präkanzeröser Leukoplakie lautete die klinische Diagnose benigne Leukoplakie. In 10 Fällen bot sich das Bild einer benignen noxigenen Leukoplakie, 12 mal einer nosogenen Leukoplakie, bei 3 Patienten war keine sichere klinische Unterscheidung zwischen benigner noxigener und benigner nosogener Leukoplakie möglich. Bei 2 Patienten wurde klinisch ein Karzinom diagnostiziert, während die Histologie "nur" eine Präkanzerose ergab (Abb. 7).

histologisch handelte es sich aber bereits um eine beginnende Epitheldysplasie. Der Anteil beträgt somit 39 % der insgesamt 64 klinisch und/oder histologisch gesicherten Dysplasien. Bei 2 Patienten wurde die Veränderung vom Kliniker als Karzinom angesehen.

Insgesamt sind also im Rahmen dieser Untersuchungen 64 Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien (13,5 % von 474 Patienten) untersucht und teils über einen mehr oder weniger langen Zeitraum auch nachbeobachtet worden. (Tab. 38 + 39).

Tab.: 38 Abweichung des Histologiebefundes von der klinischen Diagnose: Präkanzerose

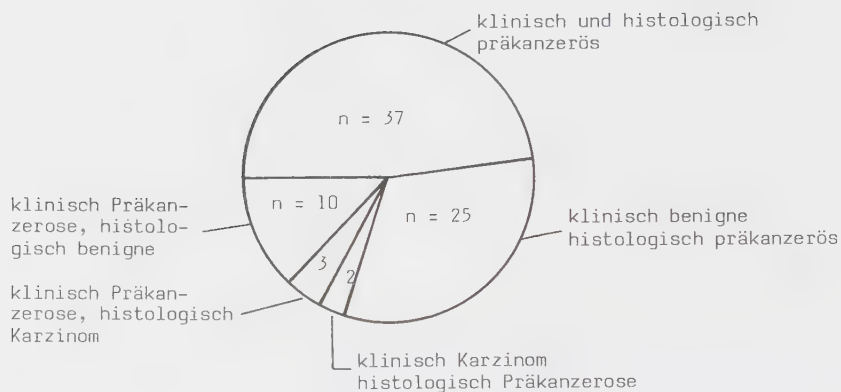
klinisch Präkanzerose	50
davon	
histologisch bestätigt	37
histologisch Karzinom	3
histologisch benigne	10

Tab.: 39 Abweichende klinische Diagnose bei histologischer Präkanzerose

klinisch Karzinom	2
klinisch benigne nosogene L.	12
klinisch benigne noxigene L.	10
klinischer Zweifelsfall	3

klinische Fehldiagnosen	27
-------------------------	----

Abb.: 7 Klinisch und/oder histologische Präkanzerose
(im Gesamtkrankengut n = 474)



3.4.2. Sicherheit der Diagnostik

Aus 3.4.1. wird ersichtlich, daß eine Präkanzerose klinisch nicht ohne weiteres sicher zu diagnostizieren ist. So wurde zwar bei insgesamt 50 Patienten der Verdacht auf eine präkanzeröse Leukoplakie geäußert, 37 mal konnte dies jedoch nur histologisch bestätigt werden, entsprechend einem Anteil von 74 %. Obwohl also häufiger der Verdacht auf eine präkanzeröse Leukoplakie geäußert wurde als tatsächlich bioptisch vorlag, sollte dies nicht überbewertet werden. Dies verdeutlichen die 3 klinisch als Präkanzerose angesehenen Karzinome. Bei 25 Patienten hingegen lag klinisch eine benigne Leukoplakie vor,

3.4.3. Lokalisationen

Bei 49 der insgesamt 64 Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien, trat diese als solitärer Herd auf. 19 mal fand sich die Präkanzerose im Wangenbereich, 16 mal an der Zunge. Bei 6 Patienten war sie als Solitärherd im Bereich des Mundbodens, bei 3 Patienten am Gaumen und bei 5 Patienten am Alveolarkamm (2 mal oben, 3 mal unten) lokalisiert. (Tab. 40).

Tab.: 40 Lokalisation der Präkanzerosen
(nur eine Lokalisation betroffen)

Lokalisation	Anzahl
Gaumen	3
Alveolarkamm/Gingiva oben	2
Wange/retrokommissural	19
Zunge	16
Alveolarkamm/Gingiva unten	3
Mundboden	6
	49

Bei den restlichen 15 Patienten waren gleichzeitig mehrere Lokalisationen in der Mundhöhle betroffen. Auch hier zeigt sich, daß am häufigsten Zunge ($n = 11$) und Wange ($n = 10$) präkanzerös verändert waren. (Tab. 41).

In Tab. 42 sind die gefundenen Kombinationen dieser 15 Patienten wiedergegeben.

Tab.: 41 Betroffene Lokalisationen, wenn zwei oder mehr präkanzeröse Herde gefunden wurden

Lokalisation	Anzahl
Gaumen	3
Alveolarkamm/Gingiva oben	4
Wange/retrokommissural	10
Zunge	11
Alveolarkamm/Gingiva unten	8
Mundboden	7

Tab.: 42 Kombination von Präkanzerosen - Lokalisationen

Gaumen	Gingiva oben	Wange	Zunge	Gingiva unten	Mundboden	Lippen	Fälle
		X			X	(1)	1
			X		X	(1)	3
		X	X				2
		X		X			1
	X			X			1
		X	X	X		(1)	1
			X	X	X		1
		X	X		X		1
X	X	X		X		(1)	1
	X	X	X	X		(1)	1
X		X	X	X	X		1
X	X	X	X	X		(1)	1
Kombination von mehreren Lokalisationen							15

Tab.: 43 Anzahl gleichzeitig betroffener Lokalisationen
bei Präkanzerosen

Lokalisationen	Patienten
1	49
2	8
3	3
4	2
2	2

Bei 34 Patienten mit oralen Präkanzerosen wurden allerdings noch zusätzliche benigne Leukoplakien gefunden. 13 mal eine benigne nosogene, 19 mal eine benigne noxigene Leukoplakie. Bei 2 Patienten waren klinisch beide Typen zu finden (Tab. 44).

Tab.: 44 Simultanes bzw. metachrones Vorkommen zusätzlicher benigner Leukoplakien bei Patienten mit Präkanzerosen

Diagnose	Patienten
nosogene Leukoplakie	13
noxigene Leukoplakie	19
nosogene und/oder noxigene Leukopl.	2
	34

3.4.4. Therapie

Von den insgesamt 58 über einen längeren Zeitraum nachuntersuchten Patienten mit oralen Präkanzerosen wurden bei 42 Patienten Probebiopsien entnommen. Wobei bei einigen bereits dieser Eingriff über die eigentliche Probeentnahme hinausging und als kurativ angesehen werden konnte. Bei 7 dieser Patienten wurden zusätzlich Vitamin-A-Säure (All-trans-Retinsäure), bei 3 weiteren ein Steroidpräparat lokal appliziert.

Die Präkanzerosen der restlichen 16 Patienten wurden primär operativ, im Rahmen eines größeren Eingriffs entfernt, in vier Fällen wurde zusätzlich eine Bestrahlungstherapie vorgenommen.

3.4.5. Zeitliche Änderung des Befundes

Von den insgesamt 64 Patienten wurden 6 nur einmal untersucht. Sie bleiben deshalb bei der weiteren Beschreibung unberücksichtigt.

Bei 12 der 58 nachuntersuchten Patienten verschwanden die Präkanzerosen bzw. die Patienten blieben posttherapeutisch rezidivfrei. Bei weiteren 23 Patienten fanden sich im Laufe der Beobachtung an der ursprünglich präkanzerös veränderten Lokalisation klinisch und soweit möglich histologisch abgesicherte benigne Leukoplakien. (Tab. 45 "Befundbesserung"). Dies ist sicherlich als Besserung gegenüber dem Erstbefund zu werten, eine - nach Therapie erwartete - Erscheinungsfreiheit trat jedoch nicht ein. In etwas weniger als der Hälfte dieser Fälle handelte es sich um einen Lichen planus mucosae (n = 10, beim Rest (n = 13) war die klinische Diagnose einer benignen noxigenen Leukoplakie gestellt worden. Bei 14 Patienten konnte keine Änderung des Befundes gefunden werden; hier ist jedoch zu bedenken, daß dies meist Patienten waren, die sich nur einmal nach der Erstuntersuchung zur Nachschau vorstellten (2 Patienten waren nach Kontrolle verstorben, 3 Patienten lehnten wegen der anstrengenden weiten Anreise weitere Kontrollen ab, 2 Patienten kamen trotz mehrmaligen Anschreibens zu keiner Nachuntersuchung und 1 Patient - ein türkischer Gastarbeiter - kehrte wieder in seine Heimat zurück) (Tab. 46).

Bei 3 Patienten beobachteten wir die Entstehung einer dysplastisch veränderten Schleimhaut auf dem Boden einer benignen Leukoplakie. 2 mal war die Grundkrankheit ein länger bestehender Lichen planus, bei dem dritten Patienten lag der Dysplasie eine benigne noxigene Leukoplakie zugrunde. Dieser Patient war in sofern auffällig, da die Mundschleimhautläsion primär klinisch als benigne noxigene Leukoplakie diagnostiziert wurde, im Verlauf jedoch auch einmal klinisch als Lichen planus

imponierte, die histologische Kontrolle ergab jedoch auch hier: noxigene Leukoplakie. Lokalisiert war dieser Herd an der buccalen und retrokommissuralen Mukosa. Nach 14-monatiger Nachbeobachtung ergab eine erneute Probebiopsie aus dem nach wie vor bestehenden Herd die histologische Diagnose "Verdacht auf dysplastische Veränderung vom Minimaltyp, Grad 1". Nach einer zwischenzeitlichen Erscheinungsfreiheit von 6 Monaten wurde 17 Monate nach der letzten Biopsie erneut aus dem Bereich der Wangenschleimhaut biopsiert, diesmal handelte es sich histologisch sicher um eine benigne noxigene Leukoplakie. Dieser Patient befindet sich, 40 Monate nach der Erstuntersuchung, nach wie vor in unserer Kontrolle.

Einmal war bei der Histologiekontrolle eine Zunahme des Dysplasiegrades von I auf II, bei einem zweiten Patienten die Abnahme in umgekehrter Richtung festgestellt worden.

Tab.: 45 Zeitliche Veränderung des Befundes bei Patienten
 mit präkanzerösen Leukoplakien

erscheinungsfrei		12
Befundbesserung in Richtung benigne L.		23
(davon nosogen 10 und		
noxigen 13)		
unverändert		14
präkanzeröse Transformation		3
auf dem Boden einer nox. L.	1	
auf dem Boden einer nos. L.	2	
Zunahme des Dysplasiegrades		1
Abnahme des Dysplasiegrades		1
Sonderfälle		4

Tab.: 46 Übersicht über das Schicksal der 58 nach-
kontrollierten präkanzerösen Leukoplakien

noch in Kontrolle	23
ausgeschieden	4
abgelehnt	6
unregelmäßig	2
sonstiges	5
verstorben	4
verzogen	1
Schicksal nicht bekannt, zuletzt vor 1981 nachbeobachtet	13
Follow-up Patienten gesamt	58

3.4.6. Sonderfälle

Im folgenden Abschnitt sollen die Verläufe von 4 Sonderfällen (s. Tab. 45) kurz dargestellt werden.

A) 49-jährige Patientin, Dok.-Nr. 31

Rückbildung einer histologisch gesicherten Präkanzerose vom Dysplasiegrad II auf eine benigne noxigene Leukoplakie an der Zunge. 4 1/2 Jahre später kam dem klinischen Untersucher die ursprüngliche benigne aussehende Läsion dennoch wieder verdächtig vor. Die histologische Beurteilung ergab: mit großer Wahrscheinlichkeit präkanzeröse Leukoplakie auf dem Boden eines Lichen planus atrophicus.

8 Monate nach vollständiger Exzision des Zungenherdes entstand auf einer vorher klinisch völlig unauffälligen Schleimhaut retrokommissural erneut eine auch histologisch als sicher angesehene Präkanzerose vom Dysplasiegrad I, die jedoch 5 Monate später ohne weitere eingreifende Therapie wieder abgeheilt war.

B) 55-jährige Patientin, Dok.-Nr. 36

Die Aufnahme in die Studie erfolgte wegen klinisch verdächtiger, histologisch gesicherter Präkanzerose am Alveolarkamm oben. Kontrollbiopsien nach 3 und 5 Monaten ergaben jedoch "nur" das Bild eines Lichen planus simplex bzw. Lichen planus partim pemphigoides partim atrophicans. Eine dritte, 1 1/2 Monate später entnommene Biopsie ergab histologisch wieder den Verdacht auf eine dysplastische Veränderung Grad I. Während der nachfolgenden 2 1/2 Jahre zeigte sich klinisch das unveränderte Bild eines Lichen planus mucosae partim pemphigoides.

C) 54-jähriger Patient, Dok.-Nr. 47

Eine am harten und weichen Gaumen bestehende Erythroplakie mit geringer Tingierung des Alveolarkamms oben heilte erscheinungsfrei ab. Die gleichzeitig Präkanzerose-verdächtige Läsion an der Zunge (Dysplasiegrad III) zeigte 3 Jahre nach Teilexzision und zeitweiliger Lokalbehandlung klinisch und histologisch (Dysplasiegrad I) Zeichen der Rückbildung.

D) 46-jähriger Patient, Dok.-Nr. 67

Hier fanden sich gleichzeitig zwei maligne Schleimhautbefunde. Ein histologisch gesichertes Karzinoma in situ am Mundboden, das nach operativer Entfernung innerhalb von 9 Monaten wieder aufgetreten war. Bei der zweiten Läsion handelte es sich um eine präkanzeröse Leukoplakie der Wangenschleimhaut, die ein Jahr später klinisch das typische streifige Bild eines Lichen planus mucosae aufwies.

2 Jahre nach der Erstuntersuchung verstarb der Patient mit unverändertem Befund, Todesursache allerdings nicht bekannt.

3.5. Karzinome

3.5.1. Zusammensetzung der Diagnosengruppe

Bei 56 der insgesamt 474 Patienten wurde klinisch die Diagnose Karzinom gestellt. 54 mal wurde die klinische Diagnose histologisch bestätigt. Bei 2 Patienten war die klinische Diagnose auf das Vorliegen eines Karzinoms zweifelhaft, hier ergab die histologische Beurteilung "nur" eine Dysplasie im Sinne einer Präkanzerose. Bei 3 klinisch als Präkanzerose diagnostizierten Veränderungen sah jedoch bei 2 Patienten der Histologe bereits die typischen Zeichen des Karzinoms, bei dem dritten Patienten handelte es sich histologisch um ein Ackerman-Karzinom (s. hierzu auch den Abschnitt über Präkanzerosen 3.4.1.). Abb. 7, Tab. 47).

3.5.2. Sicherheit der Diagnostik

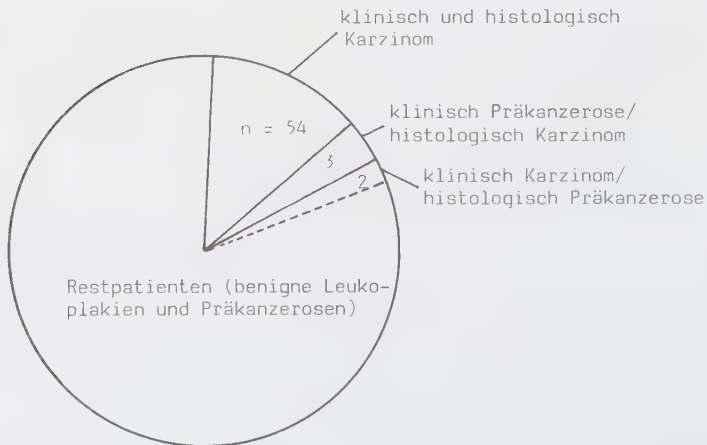
Aus den oben genannten Zahlen ergibt sich, daß von den insgesamt 474 untersuchten Patienten in der Zeit vom 1. 1. 1976 bis Ende Dezember 1981 57 an einem Mundschleimhautkarzinom erkrankt waren, einem Anteil von 12 % entsprechend. Histologisch war in allen diesen Fällen die Diagnose sicher. 3 mal allerdings wurde das Karzinom klinisch nicht erkannt - histologisch handelte es sich 2 mal um ein invasives Karzinom und einmal um ein sog. Ackerman-Karzinom. Eine benigne Leukoplakie

wurde allerdings durch den klinisch geäußerten Präkanzerose-
verdacht dennoch primär ausgeschlossen. (Tab. 47)

Tab.: 47 Gegenüberstellung klinische und histologische
Diagnose bei Mundschleimhautkarzinomen

klinisch Karzinom	56
davon	
histologisch bestätigt	54
histologisch Präkanzerose	2

Abb.: 7 Anteil der Karzinome am Gesamtpatientengut (n = 474)
mit Darstellung der klinischen und/oder histologischen
Sicherung der Diagnose.



3.5.3. Lokalisationen

Betrachtet man die Patienten mit enoralen Karzinomen hinsichtlich der Lokalisationsverteilung, so findet man, daß bevorzugt Zunge, Alveolarkamm und/oder Gingiva unten und Mundboden betroffen sind. 26 mal war das Karzinom an der Zunge lokalisiert, 15 mal davon als die einzige Lokalisation, 13 mal waren Alveolarkamm und/oder Gingiva unten betroffen. Hier allerdings trat das Karzinom nur bei 3 Patienten solitär auf, bei den übrigen 10 Fällen waren gleichzeitig die angrenzenden Bezirke mitbetroffen. Am Mundboden wurden insgesamt 15 Karzinome diagnostiziert, 6 mal als solitärer Herd, 9 mal unter Mitbeteiligung weiterer anatomisch benachbarter Bezirke. Bei 10 Patienten fand sich das Karzinom am Gaumen, je zur Hälfte als alleiniger Befund bzw. kombiniert mit benachbarten Anteilen. 12 Karzinome waren im Bereich des oberen Alveolarkamms mit Gingiva lokalisiert, 5 mal solitär und 7 mal im Rahmen eines flächenmäßig ausgedehnteren Auftretens. Mit Abstand am seltensten befallen war die Wangenschleimhaut. Hier wurde nur 7 mal ein Karzinom gesehen, 4 mal isoliert und 3 mal mitbeteiligt bei einem retromolar lokalisierten Karzinom.

Bei der Mehrzahl der Patienten (38 von 57) war das Karzinom nur an einer der vorgenannten Lokalisationen zu finden (Tab. 49). Bei den restlichen 19 Patienten waren die Tumoren räumlich bereits ausgedehnter, so daß auch angrenzende Bereiche mitbetroffen waren. Bei 14 Patienten waren gleichzeitig 2, bei 3 weiteren 3 und 2 mal waren sogar 4 Lokalisationen gleichzeitig karzinomatös verändert. (Tab. 49 + 50). In Tab. 51 sind die bei den erwähnten 19 Patienten gefundenen Kombinationen wiedergegeben.

Bei 45 Patienten lag ausschließlich ein Karzinom vor, 12 mal wurden zusätzlich zum Karzinom weitere leukoplakisch veränderte Schleimhautherde gefunden (10 mal eine noxigene Leukoplakie, 2 mal eine nosogene Leukoplakie mit Präkanzerose-verdächtigen

Anteilen). (Tab. 52).

Tab.: 49 Lokalisation der Karzinome als isolierter
und kombinierter Befund

Lokalisation	isoliert	mehrere Lokalisationen
Gaumen	5	5
Alveolarkamm/Gingiva ob.	5	7
Wange/retrokommissural	4	3
Zunge	15	11
Alveolarkamm/Gingiva unt.	3	10
Mundboden	6	9

Tab.: 50 Anzahl der befallenen Lokalisationen

Lokalisationen	Patienten
1	38
2	14
3	3
4	2

Tab.: 51 Kombination von Lokalisationen bei Patienten mit mehreren Karzinomlokalisationen

Gaumen	Gingiva oben	Wange	Zunge	Gingiva unten	Mundboden	Fälle
			X	X		2
				X	X	3
X	X					3
	X			X		1
			X		X	3
		X	X			1
	X		X			1
			X	X	X	1
		X		X	X	1
	X		X		X	1
X	X		X	X		1
X		X	X	X		1
Kombination mehrerer Lokalisationen						19

Tab.: 52 Simultanes / metachrones Auftreten weiterer Leukoplakien an anderen Lokalisationen als der des Karzinoms

Diagnose	Patienten
noxigene Leukoplakie	10
nosogene Leukoplakie	2
mit präkanzeroseverdächtig. Anteilen	

3.5.4. Therapie

War die Diagnose Karzinom gestellt worden, war die Therapie der Wahl die operative Entfernung. Die 17 nur erstuntersuchten Patienten werden bei der Auswertung allerdings nicht berücksichtigt, da keine weiteren Informationen vorliegen. Bei 33 der verbleibenden 40 Patienten wurde das Karzinom operiert. Ein Patient wurde zusätzlich chemotherapeutisch mit Bleomycin behandelt, bei zwei weiteren kam eine Bestrahlung zur Anwendung, ein vierter operierter Patient wurde sowohl zytostatisch (mit Bleomycin) als auch strahlentherapeutisch nachbehandelt. Fünf inoperable Karzinome wurden palliativ bestrahlt. Zwei Patienten lehnten die Behandlung, insbesondere eine Operation, ab. (Tab. 53).

Tab.: 53 Therapie der Karzinome
(Bei 40 nachkontrollierten Patienten)

Therapie	Patienten
Operation	29
Operation + Chemotherapie	1
Operation + Strahlentherapie	2
Operation + Chemo- u. Strahlenth.	1
Strahlentherapie	5
Therapie abgelehnt	2

In einem Fall - hier entstand auf dem Boden eines Lichen planus mucosae das Karzinom - ging eine Therapie mit aromatischem Retinoid (Tigason) bei der Grundkrankheit voraus. Das Karzinom selbst wurde operativ entfernt.

3.5.5. Zeitliche Änderung des Befundes

Von den insgesamt 57 Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen konnten wir - wie bereits erwähnt - bei 17 Fällen nur die Erstuntersuchung durchführen, weitere Informationen über den Verlauf der Erkrankung lagen bis zum Stichtag nicht vor (4 Patienten lehnten eine weitere Behandlung ab, ein Patient verstarb vor der ersten Kontrolluntersuchung, ein Patient erschien trotz mehrmaliger Aufforderung nicht mehr zur Kontrolluntersuchung). Von 9 weiteren Patienten wurde uns durch die Angehörigen der Tod mitgeteilt.

Von den verbleibenden 40 nachuntersuchten Patienten waren 24 nach der Therapie des Karzinoms erscheinungs- bzw. rezidivfrei. Bei 2 Patienten trat im Bereich des ursprünglichen Karzinoms eine benigne noxigene Leukoplakie auf. Ein gegenüber der Erstuntersuchung unverändertes Bild boten 11 Patienten (einer wurde strahlentherapeutisch behandelt, ein zweiter lies sich nicht operieren und erschien nach der ersten Kontrolluntersuchung auch nicht wieder zur Nachschau, die übrigen 9 Patienten sind zwischenzeitlich ebenfalls verstorben. Die Behandlung war hier 2 mal Strahlentherapie, 7 mal Operation, bei 3 Patienten kombiniert mit Chemo- und/oder Strahlentherapie). In einem Fall bot sich nach einem postoperativ erscheinungsfreiem Interwall klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv. Bei einer Patientin entwickelte sich am Zungenrand über einer ursprünglich benignen noxigenen Leukoplakie nach einer klinisch erscheinungsfreien Periode ein Karzinom, das operativ entfernt wurde. Aus der Anamnese war bekannt, daß bei ihr an der selben Stelle bereits vor 20 Jahren ein Karzinom entfernt worden war. Bei dem letzten Patienten mußten wir auf einem über eine lange Beobachtungsperiode bestehenden Lichen planus mucosae die Entwicklung des Karzinoms feststellen. (Tab. 54 + 55).

Tab.: 54 Zeitlicher Verlauf bei Patienten mit
Karzinom

nachuntersuchte Patienten	40
davon	
erscheinungsfrei	24
mit nachfolg. noxigener L.	2
unverändert	11
Rezidiv	1
Neubildung auf dem Boden einer	
noxigenen Leukoplakie	1
nosogenen Leukoplakie	1

Tab.: 55 Schicksal der nachkontrollierten
Karzinompatienten

weiter unter Kontrolle	11
bis 1980 unter Kontrolle.	
Schicksal nicht weiter bekannt	15
ausgeschieden	2
verstorben	9
Behandlung abgelehnt	2
sonstiges	1

3.6. Einfluß von Alkohol auf das zeitliche Verhalten der Leukoplakie

Wie SCHIRNER (1980) am gleichen Patientengut, allerdings mit einer geringeren Fallzahl, zeigen konnte, ergeben sich hinsichtlich der Alkoholkonsumgewohnheiten für die Patientengruppen mit oralen Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinomen deutliche Unterschiede, weniger was die Gesamtalkoholmenge im Leben als die konsumierte Tagesmenge anbelangt. Allerdings wurde bereits dort auf die zum Teil recht unzuverlässigen Antworten der Patienten hingewiesen. Was nun die Änderung des Trinkverhaltens anlangt, so wurden auch hier zum Teil sehr unklare, teils sogar widersprüchliche Angaben gemacht. Obwohl bei den einzelnen Untersuchungen die Patienten mit ausgeprägtem Alkoholkonsum hinsichtlich ihres Verhaltens deutlich ermahnt wurden, konnte nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten wirklich eine entsprechende Änderung des Konsumverhaltens dokumentiert werden.

Von den 423 mindestens einmal nachbeobachteten Fällen (474 abzüglich der nur einmal untersuchten 51 Patienten) änderten lediglich 12 Patienten ihre Trinkgewohnheiten während der Nachbeobachtungsperiode (Tab. 56).

Tab.: 56 Änderung des Trinkverhaltens während der
Nachbeobachtungsperiode

Trinken eingeschränkt	7
Trinken eingestellt	4
Alkoholkonsum gesteigert	1

Unter den Patienten, die das Trinken eingestellt hatten, war ein Patient, der angab nach knapp 2 Jahren Alkoholkarenz

wieder mit gelegentlichem Trinken alkoholischer Getränke angefangen zu haben. Für weitergehende Aussagen über eine Auswirkung auf die Änderung einer leukoplakischen Läsion, sind diese Angaben noch unzureichend. Für den Faktor Alkoholkonsum als Auslöser und noch vielmehr als Stimulator einer Leukoplakie gilt hier dasselbe wie für den Faktor Rauchen, wie später noch erwähnt werden wird. Erstens sind die Fallzahlen mit geändertem Verhalten noch zu gering, um über den Einzelfall hinausgehende Rückschlüsse auf die Allgemeingültigkeit ziehen zu können, andererseits sind für deutliche Befundänderungen die Beobachtungszeiträume sicherlich noch zu kurz. Außerdem sollte berücksichtigt werden, daß im Laufe der Beobachtungszeit nicht datenlos zugesehen wurde, bis eine Änderung des Befundes eintrat, sondern daß die Patienten einer teils auch eingreifenden Behandlung unterzogen wurden, es sei hier nur auf operative Maßnahmen bei Karzinomträgern hingewiesen.

3.6.1. Benigne nosogene Leukoplakie

Von den Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien (n = 204) konnte bei der Erstuntersuchung von 147 eine positive Alkoholanamnese erhoben werden. 57 Patienten verneinten die entsprechende Frage. 142 der 147 "Trinker" und 48 der 57 "Nichttrinker" konnten mindestens einmal nachuntersucht werden. Hinsichtlich der Alkoholmenge sowie der Trinkfrequenz gibt die nachfolgende Tabelle 57 Auskunft.

Tab.: 57 Alkoholmenge und Trinkfrequenz bei Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien

Frequenz	tägliche Alkoholmenge			
	- 40 g	-80 g	über 80 g	
täglich	42 (1)	16	4	62 (1)
unregelmäßig	67 (3)	5	2	74 (3)
selten	6 (1)	-	-	6 (1)
	115 (5)	21	6	142 (5)

Die in () angegebenen Zahlen beziehen sich auf die nur erstuntersuchten Patienten.

Während der jeweiligen Nachuntersuchungsperiode gaben zwei Patienten eine Einschränkung ihres Alkoholkonsums an, ein Patient gab das Trinken ganz auf.

Daß Alkohol als ätiologischer Faktor für die Entstehung einer Leukoplakie gewertet werden muß, allerdings weniger im Falle der sog. benignen nosogenen Leukoplakien ist bereits vielfach postuliert worden. Ob Alkohol als Faktor für die Veränderung einer Leukoplakie mit ausschlaggebend sein kann, ist schwer zu sagen und wird von den meisten Untersuchern vermutet. Die Schwierigkeit liegt jedoch darin, daß neben dem Alkohol sicherlich noch weitere Faktoren zum Tragen kommen und zweitens bei dem dieser Studie zu Grunde liegenden Patientengut zusätzliche Therapiemaßnahmen einge-
leitet wurden.

Von den 142 Patienten mit positiver Alkoholanamnese wurden 28 (19.7 %) erscheinungsfrei, in der 48 Patienten umfassenden Gruppe ohne Alkoholkonsum betrug der Anteil 12.5 % (n = 6). Ein unverändertes Bild der nosogenen Leukoplakie boten

häufiger Patienten ohne Alkoholkonsum ($n = 23$, 47.9 %), gegenüber 44 Patienten (31 %) aus der Gruppe "Alkohol positiv". Eine Besserung des Befundes wurde ebenfalls häufiger bei den abstinenten Fällen ($n = 14$, 29.2 %) beobachtet, in der Konsumgruppe waren es 28 Patienten, 19.7 %. Während eine Verschlechterung in 22 Fällen (15.5 %) mit Alkohol auftrat, waren dies in der Gruppe ohne Alkohol nur 3 (6.3 %). Interessant ist, daß die 3 Patienten, bei denen eine benigne nosogene Leukoplakie neu auftrat, alle einen positiven Alkoholkonsum angaben. (Tab. 58).

Tab.: 58 Verhalten der benignen nosogenen Leukoplakien
in Abhängigkeit von Alkoholkonsum

	Alkohol	
	ja	nein
erscheinungsfrei	28	6
unverändert	44	23
Besserung	28	14
Verschlechterung	22	3
Wechsel der Lokal.	10	1
Änderung klin. Bild	7	3
neu aufgetreten	3	0
	142	48

3.6.2. Benigne noxigene Leukoplakie

Von den insgesamt 149 erstuntersuchten Patienten mit einer benignen noxigenen Leukoplakie gaben 116 an, mehr oder weniger häufig alkoholische Getränke zu sich zu nehmen, 33 verhielten sich nach eigenen Angaben abstinente. Von den 116 Patienten mit positiver Trinkanamnese wurden im weiteren Verlauf 105 nachuntersucht.

Vier dieser Fälle hatten bereits länger als 6 Jahre vor der Erstuntersuchung das Trinken von Alkohol - nach eigenen Angaben - eingestellt, so daß sie m. E. als derzeitige "Nichttrinker" anzusehen sind. Über das Trinkverhalten der verbleibenden 101 Patienten bei Erstuntersuchung gibt Tab. 59 eine Übersicht.

Tab.: 59 Alkoholkonsum bei Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien

Frequenz	Alkoholmenge			
	- 40 g	- 80 g	über 80 g	
täglich	27 (2)	20 (2)	16 (2)	63 (6)
unregelmäßig	29 (4)	8 (1)	1	38 (5)
	56 (6)	26 (3)	17 (2)	101 (11)

Die in () angeführten Zahlen beziehen sich auf Patienten, die nur erstuntersucht wurden. Über das Verhalten der Leukoplakie kann daher keine Aussage gemacht werden.

Von 13 Patienten konnte eine Verringerung der Menge bzw. eine Änderung der Konsumfrequenz im Sinne einer Verminderung erfragt werden, die länger als 1 Jahr vor der Erstuntersuchung zurücklag, 8 Patienten gaben einen vor der Erstuntersuchung eher gesteigerten Alkoholkonsum an. Ein Patient schränkte während der Nachbeobachtungszeit seinen Alkoholkonsum ein, zwei weitere stellten das Trinken vollständig ein. Inwieweit das Verhalten der Leukoplakie bei Patienten mit und ohne Alkoholkonsum ausfällt ist Tab. 60 zu entnehmen. Es fällt auf, daß der Anteil der Patienten mit Erscheinungsfreiheit bei den Fällen mit positiver Alkoholanamnese (41.9 %) deutlich größer ist als bei den sog. Nichttrinkern (33.3 %). Je ein Patient aus beiden Gruppen bot im Lauf der Nachbeobachtung ein eher lichenoides Bild, bei je 5 Patienten wurden wechselnde Lokalisationen beobachtet. Von den insgesamt 13 Patienten mit gebesserten Befunden wurde bei 12 eine positive Alkoholanamnese erhoben. Dagegen waren die 6 Patienten mit einer Verschlechterung des Mundschleimhautbefundes ebenso wie die vier neu aufgetretenen Leukoplakien in der Gruppe mit Alkoholkonsum zu finden.

Tab.: 60 Verhalten der benignen noxigenen Leukoplakie in Abhängigkeit von der Alkoholanamnese

	Alkohol	
	ja	nein
erscheinungsfrei	44	10
unverändert	33	13
gebessert	12	1
verschlechtert	6	0
Lokalisationsänderung	5	5
Änderung klin. Bild	1	1
neu aufgetreten	4	0
	105	30

3.6.3. Präkanzeröse Leukoplakie

Obwohl in der Gruppe der Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien (n = 64) die Therapiemaßnahmen eine größere Rolle für den zeitlichen Verlauf der Erkrankung spielen als bei den benignen Leukoplakien, soll dennoch das zeitliche Verhalten der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum gegenübergestellt werden.

49 Patienten gaben bei der Erstuntersuchung an, Alkohol in irgendeiner Form zu trinken. 46 dieser Patienten konnten mindestens einmal nachuntersucht werden. Bei 15 Patienten blieb die Alkoholanamnese leer, 12 dieser Fälle unterzogen sich einer oder mehrerer Kontrolluntersuchungen.

Im Zuge der Nachuntersuchungen war von vier Patienten eine Reduzierung der Alkoholmenge zu erfragen, bei einem davon deutlich, d. h. von anfangs über 80 g Alkohol auf ca. 40 g pro Tag. Ein Patient gab an, eher mehr gegenüber früher zu trinken.

Über die angegebenen Alkoholmengen und Trinkgewohnheiten gibt die nachfolgende Tabelle 61 einen Überblick.

Tab.: 61 Alkoholkonsum bei Patienten mit oralen Präkanzerosen

Frequenz	Alkoholmenge			
	- 40 g	- 80 g	über 80 g	
täglich	16 (1)	6	10	32 (1)
unregelmäßig	13 (2)	1	-	14 (2)
	29 /3)	7	10	46 (3)

Die in () angegebenen Zahlen beziehen sich auf die nur erstuntersuchten Patienten, sie bleiben bei der weiteren Auswertung unberücksichtigt.

Es fällt auf, daß etwa 21 % (n = 10) der Patienten mit positiver Alkoholanamnese mehr als 80 g Alkohol täglich zu sich nehmen. Ob und welchen Einfluß Alkohol allein auf das Verhalten einer Präkanzerose hat, kann bei der vorliegenden Untersuchung nicht sicher geklärt werden, da ein eventuelles Zusammenspiel mehrerer Faktoren - exemplarisch sei hier der Faktor Rauchen angeführt - anzunehmen ist. Außerdem wurde wie bereits mehrfach erwähnt, sobald eine Präkanzerose diagnostiziert worden war, eine spezifische Therapie eingeleitet. Dennoch soll auch hier der Versuch unternommen werden, das zeitliche Verhalten der Präkanzerosen bei Patienten mit und ohne Alkoholkonsum in der Anamnese gegenüberzustellen.

Von den insgesamt 12 im Verlauf erscheinungs- bzw. rezidivfreien Patienten wiesen 9 eine positive und 3 eine negative Alkoholanamnese auf. Bei genauerer Betrachtung der Alkoholmenge der 9 vorgenannten Patienten ergibt sich folgendes Bild: 3 gaben eine tägliche Alkoholmenge von mehr als 80 g Alkohol zu, einer davon stellte das Trinken während der Nachbeobachtungsperiode ein. Ein weiterer schränkte seine bisherige Trinkmenge ein. 3 weitere Patienten gaben eine tägliche Alkoholmenge von bis zu 80 g an, wobei auch hier ein Patient im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine Einschränkung auf etwa die Hälfte seiner Ausgangsmenge angab. Die übrigen 3 Patienten tranken bis ca. 40 g Alkohol täglich. Unter den 11 Patienten mit unverändertem Schleimhautbefund waren 6, die 80 und mehr Gramm reinen Alkohol täglich zu sich nahmen. 2 der 3 Patienten, bei denen sich im Laufe der Nachbeobachtungsperiode die Präkanzerose entwickelte, gaben eine tägliche Alkoholmenge von ca. 40 g an. Bei den 4, bereits früher als Sonderfälle dargestellten Patienten (siehe Kapitel 3.4.6.) handelte es sich ausnahmslos um Patienten mit positiver Alkoholanamnese. (Tab. 62).

Tab.: 62 Änderungen der Präkanzerosen in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

	Alkohol	
	ja	nein
erscheinungsfrei	9	3
unverändert	11	3
gebessert	18	5
Dysplasieverschle.	1	0
Dysplasieverbesserg.	1	0
Neuentstehung	2	1
Sonderfall	4	0
	46	12

3.6.4. Karziom

Untersucht man die Gruppe der 57 Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen, so fällt sofort auf, daß 54 (94.7 %) Patienten bei der Erstanamnese die Frage nach Alkohol mit "ja" beantworteten, während die 3 übrigen verneinten. Bei der Trinkgewohnheit gaben 47 der 54 Patienten einen täglichen Alkoholkonsum an, wobei etwa die Hälfte (n = 25) eine durchschnittliche Alkoholmenge von 80 und mehr Gramm reinem Alkohol, das entspricht etwa 2 oder mehr Litern Bier täglich angaben. Lediglich bei einem Patienten war während der Kontrolluntersuchungsperiode zu erreichen, den Alkoholkonsum einzustellen. (Tab. 63).

Tab.: 63 Alkoholkonsum bei Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen

Frequenz	Alkoholmenge			
	- 40 g	- 80 g	über 80 g	
täglich	7 (3)	11 (2)	14 (10)	32 (15)
unregelmäßig	5 (1)	-	-	5 (1)
selten	1	-	-	1
	13 (4)	11 (2)	14 (10)	38 (16)

Die in () angegebenen Zahlen beziehen auf nur erstuntersuchte Patienten, sie bleiben bei der weiteren Auswertung unberücksichtigt.

Bei der Aufgliederung der "Trinker" und "Nichttrinker" nach dem Verlauf des Karzinoms findet man, daß bei 23 der 38 nachbeobachteten "Trinker" im Vergleich zur Erstuntersuchung während der, allerdings z. T. kurzen, Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv mehr auftrat. Bei 2 Patienten entstand an der ursprünglichen Karzinomlokalisation eine benigne noxigene Leukoplakie. 11 Patienten boten bei der Nachuntersuchung gegenüber dem Aufnahmebefund ein unverändertes klinisches Bild. Der einzige Patient mit Rezidiv war über Jahre starker Trinker (mehr als 80 g täglich), hatte allerdings nach eigenen Angaben das Trinken 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie eingestellt. Bei einer Patientin (Nichttrinkerin) fand sich 5 1/2 Jahre nach abgeheiltem benigner noxigener Leukoplakie am Zungenrand ein Karzinom. Ebenfalls am Zungenrand fand sich bei einem "Trinker" (ca. 1 Ltr. Bier täglich) nach knapp 2 Jahren Beobachtung auf dem Boden eines anfänglich erosiven Lichen planus mucosae ein Karzinom. (Tab. 64).

Tab.: 64 Verlauf bei Karzinomen in Abhängigkeit
vom Alkoholkonsum

	Alkohol	
	ja	nein
erscheinungsfrei	23	1
nachfolg.noxigene L.	2	-
unverändert	11	-
Rezidiv	1	-
Neuentstehung auf noxigener L.		1
nosogener L.	1	
	38	2

3.7. Einfluß von Rauchen auf das zeitliche Verhalten der Leukoplakie

Während 182 der insgesamt 474 untersuchten Patienten angaben, nie geraucht zu haben, konnte bei den übrigen 292 Patienten eine Raucheranamnese erhoben werden.

Es fällt auf, daß bei den benignen nosogenen Leukoplakien (n = 204) die Nichtraucher (n = 111) etwas mehr als die Hälfte dieser Patientengruppe ausmachen. Von den 93 Rauchern konnten 87 im Follow-Up nachuntersucht werden.

In der Gruppe der benignen noxigenen Leukoplakien (n = 149) waren dagegen die Raucher deutlich stärker vertreten (74.5 % Raucher, 25.5 % Nichtraucher). Von den 111 Rauchern wurde bei 101 mindestens eine Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Bei den an Präkanzerose erkrankten Männern und Frauen ist das Verhältnis zwar etwas zugunsten der Nichtraucher verschoben, dennoch sind auch hier ca. 2/3 der Patienten Raucher. Bis auf 5 konnten hier alle 41 Raucher kontrolliert werden.

Am deutlichsten wird das Verhältnis bei den Karzinomträgern. Hier gaben 82 % an, Raucher zu sein. 33 der 47 Raucher wurden kontrolluntersucht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Dignität der Leukoplakie und der Tatsache, daß der Krankheitsträger Tabakkonsument ist, kann hier schon vermutet werden (Tab. 65, Abb. 8).

Eine Aufschlüsselung der Raucher nach Männer und Frauen gibt Tab. 66 wieder.

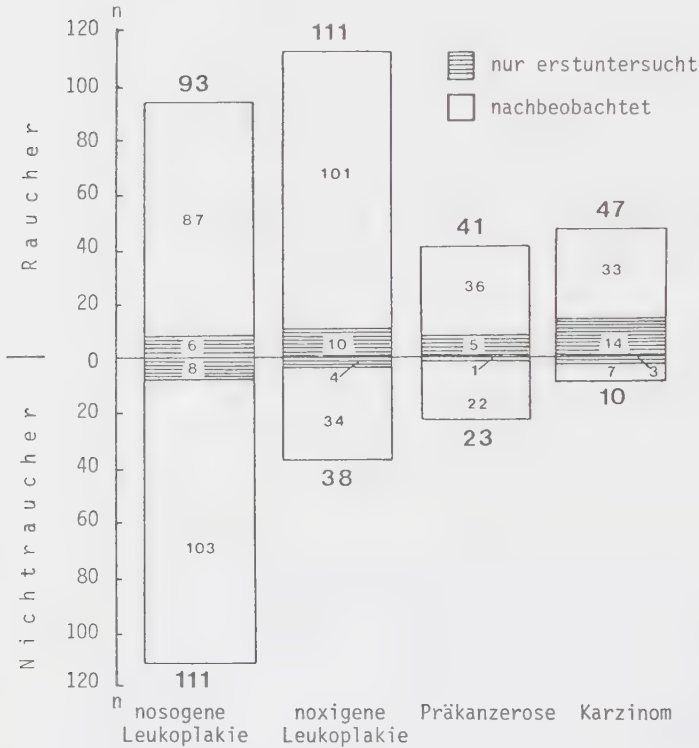
Tab.: 65: Raucher und Nichtraucher in den einzelnen Diagnosegruppen

Diagnose	Raucher		Nichtraucher		Gesamt
Nosogene Leukopl.	93	45.6 %	111	54.4 %	204
Noxigene Leukopl.	111	74.5 %	38	25.5 %	149
Präkanzerosen	41	64.0 %	23	36.0 %	64
Karzinome	47	82.5 %	10	17.5 %	57
	292		182		474

Tab.: 66 Raucher, aufgeschlüsselt nach Männer und Frauen für die vier Diagnosegruppen

Diagnosegruppen	Männer	Frauen	Gesamt
Nosogene Leukoplakie	66	27	93
Noxigene Leukoplakie	90	21	111
Präkanzerosen	34	7	41
Karzinome	45	2	47
	235	57	292

Abb.: 8 Gegenüberstellung von erst- und kontrolluntersuchten Rauchern und Nichtrauchern in den vier Diagnosegruppen.



3.7.1. Benigne nosogene Leukoplakie

In der Gruppe der erstuntersuchten Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien waren die Raucher ($n = 93$) weniger häufig vertreten als die Nichtraucher ($n = 111$). Der Verlauf der Leukoplakie konnte bei 87 Rauchern und 103 Nichtrauchern beobachtet werden. 6 Patienten änderten ihr Rauchverhalten (viermal wurde die Tabakmenge reduziert, einmal das Rauchen völlig eingestellt, ein Patient gab einen gesteigerten Zigarettenkonsum an).

Es fällt auf, daß in der Gruppe der Raucher relativ mehr erscheinungsfrei wurden (21.8 %) als bei den Nichtrauchern (14.6 %). Dem entspricht, daß bei den Nichtrauchern (40.8 %)

im Gegensatz zu den Rauchern (28.7 %) ein unverändertes Verhalten der Erkrankung festzustellen war. Hinsichtlich Besserung und Verschlechterung (nach unserer Definition Ab- bzw. Zunahme der Lokalisationen) waren die Verhältnisse allerdings zu Gunsten der Nichtraucher verschoben. Während bei den Nichtrauchern eine Besserung bei 26.2 % festzustellen war, lag der Anteil bei den Rauchern bei 17.2 %. Verschlechtert hatte sich die Leukoplakie bei 16.1 % der Raucher, bei nur 10.7 % der Nichtraucher. Eine Änderung der Lokalisation war sowohl bei Rauchern (5.7 %) als auch bei den Nichtrauchern (5.8 %) etwa gleich häufig. Auffallend ist allerdings, daß von den 8 Patienten, bei denen im Laufe der Beobachtung das klinische Bild eher dem einer benignen noxigenen Leukoplakie glich, 7 Raucher waren. Bei 2 Rauchern und einem Nichtraucher trat während der Nachbeobachtung eine nosogene Leukoplakie neu auf. (Tab. 67).

Tab.:67 Verhalten benigner nosogener Leukoplakien bei Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher	Nichtraucher
erscheinungsfrei	19	15
unverändert	25	42
gebessert	16	27
verschlechtert	14	11
Lokalisationswechsel	5	6
Änderung klin. Bild	7	1
neu aufgetreten	2	1
	87	103

3.7.2. Benigne noxigene Leukoplakie

Im Gegensatz zur Gruppe der benignen nosogenen Leukoplakien ist bei den benignen noxigenen Leukoplakien das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern geradezu entgegengesetzt.

Hier finden sich nahezu dreimal mehr Raucher (n = 111) als Nichtraucher (n = 38). Für Aussagen über das Verhalten der Leukoplakie bleiben die 14 ausschließlich erstuntersuchten Patienten (10 Raucher, 4 Nichtraucher) allerdings unberücksichtigt. Dabei zeigt sich in dieser Gruppe, daß bei 31.7 % der Raucher keine Änderung der Leukoplakie festzustellen war, bei den Nichtrauchern lag dieser Anteil um knapp 10 % höher, bei 41.2 %.

Von den 35 nachbeobachteten Nichtrauchern waren 15 (44 %) nach einer gewissen Zeitspanne erscheinungsfrei, bei den Rauchern betrug der Anteil nur 38.6 %. Von den 13 als gebessert eingestuften Fällen waren 12 Raucher, die 6 Patienten mit einer Verschlechterung der Leukoplakie waren allerdings ebenfalls Raucher. Bei zwei Fällen, 1 Raucher und 1 Nichtraucher, imponierte die Leukoplakie später eher als benigne nosogene Leukoplakie. Bei den 4 Patienten mit neu aufgetretener Leukoplakie im Laufe der Nachbeobachtung handelte es sich ausschließlich um Raucher. (Tab. 68)

Bei 101 der 111 Raucher mit benigner noxigener Leukoplakie konnte mindestens ein Kontrollbefund erhoben werden. Bei 20 dieser 101 Patienten war ein geändertes Verhalten hinsichtlich der Rauchgewohnheiten eruierbar. 11 Patienten schränkten ihren Tabakkonsum ein, zwei davon deutlich, 9 stellten das Rauchen vollständig ein. 7 Patienten änderten ihr Konsumverhalten nur im Sinne einer vorübergehenden Einschränkung, d. h. eine konstante Reduzierung war nicht festzustellen.

Tab.: 68 Verhalten benignen noxigener Leukoplakien
bei Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher	Nichtraucher
erscheinungsfrei	39	15
unverändert	32	14
gebessert	12	1
verschlechtert	6	0
Lokalisationsänderung	7	3
Änderung klin. Bild	1	1
neu aufgetreten	4	0
	101	34

3.7.3. Präkanzeröse Leukoplakie

41 der 64 Präkanzerosepatienten bezeichneten sich als Raucher, 36 davon konnten mindestens einmal nachbeobachtet werden. Die restlichen 23 Patienten waren Nichtraucher, 22 hiervon mit Kontrolluntersuchungen. Die vier bereits früher als Sonderfälle dargestellten Patienten waren alle Raucher. Während jeder vierte Raucher mit einer Präkanzerose erscheinungsfrei bzw. rezidivfrei blieb, war dies bei den Nichtrauchern nur jeder siebte. Unverändert blieben die Befunde bei 25 % der Raucher und bei 22.7 % der Nichtraucher. Gebessert, d.h. im Verlauf benigne, hatte sich die Präkanzerose bei 12 Rauchern (33.3 %) und bei 11 Nichtrauchern (50 %). Bei einem Raucher war eine Verschlechterung der Dysplasie, bei einem zweiten Patienten, Nichtraucher, eine Besserung der Dysplasie festzustellen. Von den 3 Patienten, bei denen sich die präkanzeröse Leukoplakie im Verlauf der Beobachtung bildete, waren 2 Raucher und 1 Nichtraucher (Tab. 69).

Von 11 der 36 "Raucher" konnte eine Änderung des Rauchverhaltens erfragt werden. Siebenmal wurde eine Einschränkung angegeben, dreimal deutlich, d.h. auf weniger als 20 - 25 % der Ausgangsmenge vor Reduzierung. Vier Patienten stellten das Rauchen vollständig ein, zwei Patienten reduzierten zwar vorübergehend die Zahl der Zigaretten etc., hielten diese Einschränkung jedoch nicht dauerhaft durch.

Tab.: 69 Verhalten präkanzeröser Leukoplakien bei Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher	Nichtraucher
erscheinungsfrei	9	3
unverändert	9	5
nachfolgend benigne	12	11
Dysplasiever schlechterung	1	-
Dysplasieverbesserung	-	1
Neuentstehung	2	1
Sonderfall	3	1
	36	22

3.7.4. Karzinom

Von den insgesamt 57 Patienten mit enoralen Karzinomen bezeichneten sich 47 bei der Erstuntersuchung als Raucher. Nachuntersuchungen wurden hier bei 33 Patienten durchgeführt. Von den 10 Nichtrauchern konnten 7 nachuntersucht werden. Nur bei drei der 33 Patienten mit positiver Raucheranamnese konnte während der Nachbeobachtungsperiode ein geändertes Konsumverhalten eruiert werden. Zweimal wurde das Rauchen

völlig eingestellt, ein Patient reduzierte die Zahl der Zigaretten auf etwa die Hälfte der Ausgangsmenge. Von den über den Beobachtungsverlauf 24 erscheinungsfreien und rezidivfreien Patienten waren 19 Raucher (59.4 % der Raucher) und 5 Nichtraucher (62.5 % der Nichtraucher). Bei je einem Raucher und einem Nichtraucher war wohl das Karzinom entfernt worden, allerdings bildete sich hier erneut eine benigne noxigene Leukoplakie. Die 11 Patienten mit unverändertem Schleimhautbefund waren ausschließlich Raucher. Das einzige Rezidiv trat ebenfalls bei einem Raucher auf. Im Laufe der Beobachtung konnte bei 2 Patienten die Entstehung eines Karzinoms festgestellt werden, im ersten Fall, Nichtraucher, entwickelte sich dieses auf dem Boden einer benignen noxigenen Leukoplakie, im zweiten Fall, einem Raucher, auf dem Boden einer benignen nosogenen Leukoplakie (Tab. 70).

Tab.: 70 Verhalten oraler Karzinome bei Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher	Nichtraucher
erscheinungs/rezidivfrei	19	1
Rückbildung auf noxigene L.	1	1
unverändert	11	-
Rezidiv	1	-
neu auf noxigener L.	-	1
neu auf nosogener L.	1	-
	33	7

4. Diskussion =====

Die vorliegende Arbeit befaßt sich einerseits mit den Formen der Leukoplakien und andererseits mit ihrem zeitlichen Verlauf, in Abhängigkeit von Therapie und von für die Entstehung als ursächlich angesehenen Faktoren Rauchen und Alkohol.

Die Gruppierung der Patienten erfolgte hier in Anlehnung an die von HORNSTEIN (55, 56) getroffene Leukoplakieeinteilung, bei der in primär benigne Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinome unterschieden wird. Im Gegensatz zur ursprünglichen WHO - Definition (148) werden zu den benignen Leukoplakien außer den noxigenen Leukoplakien auch die sog. nosogenen Leukoplakien gerechnet, das sind weiße Schleimhautveränderungen als Manifestation einer definierten Hautkrankheit, zumeist das Erscheinungsbild des Lichen ruber planus.

Die von BANOCZY (9, 10, 11, 16, 20) getroffene Einteilung in Leukoplakia simplex, Leukoplakia verrucosa und Leukoplakia erosiva und von PINDBORG (97, 101, 114) getroffene in homogene Leukoplakie und gesprengelte (speckled) Leukoplakie wurden also dahingehend von HORNSTEIN entsprechend ergänzt. Ein Ergebnisvergleich der verschiedenen Autoren untereinander wird dadurch allerdings erschwert.

Da es sich im vorliegenden Fall um keine epidemiologische Untersuchung handelt, ist eine Aussage über Inzidenz- und Prävalenzraten nicht möglich. In der Literatur selbst werden unterschiedliche Prävalenzraten für Leukoplakien zwischen 0.6 und 3.6 % in Ungarn und zwischen 0.2 und 4.9 % in Indien angegeben (11, 13, 20, 85). Die Prävalenz oraler Karzinome liegt nach PINDBORG (98, 108) in Europa zwischen 1 und 5 %.

Die Angaben über die maligne Transformation oraler Leukoplakien schwanken in der Literatur ebenfalls zwischen 1.4 und 6 %. BANOCZY und SUGAR (10) fanden bei 520 Patienten 31 maligne Transformationen über einen Beobachtungszeitraum von 25 Jahren, was einer Rate von 5.9 % entspricht. Am stärksten gefährdet waren hier Patienten mit erosiven Leukoplakien (in 28 % maligne Transformation). MEHTA et al. (83, 85) dagegen fand bei einer über 5 Jahre laufenden Studie keine maligne Entartung einer Leukoplakie. PINDBORG et al. (107) berichten bei 3/4 ihrer Patienten mit dysplastisch veränderter Schleimhaut über maligne Transformationen in weniger als 2 1/2 Jahren, während bei den nicht dysplastisch veränderten Leukoplakien der Zeitraum zwischen 3 und 7 Jahren lag. Das Durchschnittsalter lag bei PINDBORG in der ersten Gruppe bei 55.8 Jahren und in der zweiten Gruppe bei 64.6 Jahren. Von den insgesamt 61 Leukoplakiepatienten traten bei 2 sog. speckled Leukoplakias, bei einer homogenen Leukoplakie und einem Lichen planus, die allesamt an der Wange lokalisiert waren, maligne Veränderungen auf.

Von BANOCZY (13) wird die Malignisierungsrate bei Dysplasien mit 13.2 % angegeben, MINCER et al. (88) nennt 11.1 %.

Nach BANOCZY (13) ist die maligne Transformation an folgende Punkte gebunden:

1. Alter und Geschlecht, wobei das Risiko mit der Dauer der Erkrankung zunimmt, außerdem soll das weibliche Geschlecht stärker gefährdet sein.
2. Lokalisation der Leukoplakie; Zunge, Mundboden und Lippe weisen ein höheres Risiko auf.
3. Candida-Infektion und Kombination verschiedener ätiologischer Faktoren
4. erosiver Typ der Leukoplakie
5. der histologische Dysplasiegrad

6. Behandlungsmethoden (fehlende Eliminierung ätiologischer Faktoren sowie die Unterlassung chirurgischer Behandlungsmaßnahmen begünstigen das maligne Umwandlungsrisiko).

Daraus läßt sich erkennen, wie schwierig es ist, die Ergebnisse der einzelnen Untersucher zu vergleichen.

In unserer Studie liegt die maligne Transformationsrate mit insgesamt 2 Patienten (einmal auf dem Boden einer noxigenen Leukoplakie und einmal auf dem Boden einer nosogenen Leukoplakie) relativ niedrig. Präkanzeröse Veränderungen fanden sich in einem Fall auf dem Boden einer ursprünglich noxigenen und zweimal auf einer nosogenen Leukoplakie. Es scheint also sinnvoll, die nosogenen Leukoplakien als Leukoplakien im weiteren Sinne zu betrachten, da im Falle einer malignen Veränderung keine eigenständige Entität mehr vorliegt.

Die Literaturangaben, wonach Leukoplakien mit zunehmendem Alter auftreten (102, 147) lassen sich an Hand unseres Patientengutes ebenfalls bestätigen. Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 51 Jahren, wobei die jüngste Patientin 16 und der älteste Patient 83 Jahre alt waren. Bei getrennter Betrachtung der Leukoplakiegruppen werden jedoch größere Altersunterschiede deutlich, wobei Männer und Frauen eine weitere Differenzierung aufweisen.

Während BANOCZY und SUGAR (15) die meisten Leukoplakiepatienten in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren fanden und die Karzinomgruppe eine Häufung bei den 61 bis 70 jährigen aufwies, fanden sich bei unserer Untersuchung folgende Werte: Für die Gruppe der benignen nosogenen und noxigenen Leukoplakien stimmen unsere Ergebnisse in etwa mit den vorgenannten überein. Dagegen waren von 38 Männern mit Präkanzerosen 11 Patienten zwischen 40 und 49 Jahre alt, bis auf 3 unter 40 Jahre alte Patienten verteilte sich der Rest (24 Fälle) gleichmäßig

auf den Altersbereich zwischen 50 und 70 Jahre, das Durchschnittsalter lag bei 56.5 Jahren. Bei den Frauen mit präkanzerösen Leukoplakien war der größte Teil bei den 50 bis 59 Jährigen zu finden, das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren. Die Patienten mit Karzinomen waren dagegen insgesamt wieder etwas jünger (Gesamtdurchschnitt 53.9 Jahre) wobei Männer deutlich jünger waren als Frauen (52.8 Jahre bzw. 59.9 Jahre).

Diese Ergebnisse stimmen nur teilweise mit den Angaben der übrigen Untersuchher überein, bestätigen können wir die Tatsache, daß Präkanzerosen nur vereinzelt vor dem 40. Lebensjahr auftreten und ihre Maxima um das 50. Lebensjahr erreichen (7, 11, 13, 22, 25, 28, 34, 55, 75, 88, 97, 101, 114, 127, 129, 130, 139, 144, 146, 147, 150).

Bei den Patienten mit oralen Karzinomen weichen unsere Angaben jedoch von denen der Literatur ab. Eine Erklärung hierfür wäre, daß ständig einwirkende Noxen (55, 56) bei dazu prädisponierten Personen bereits in einem früheren Alter kumulieren. Die Beantwortung der Frage, ob im Alter nachlassende Immunabwehr (74) bereits in jüngeren Jahren mit angeschuldigt werden kann (119), muß hier allerdings offen bleiben.

Während in früheren Arbeiten ein Verhältnis von Männern zu Frauen von bis zu 4 : 1 genannt wird (3, 4, 44, 85, 140), soll in den letzten Jahren der Anteil weiblicher Patienten kontinuierlich zunehmen.

Bei BANOČZY und SUGAR (15) beträgt das Verhältnis von Männern und Frauen 2.2 : 1, WALDRON und SHAFER (147) fanden nur 1.2 mal mehr Männer als Frauen. Bei unserem Patientengut 1.4 : 1. SCHIRNER (119) fand bei einem allerdings noch kleineren Patientengut ein Verhältnis von 53 % Männer zu 47 % Frauen (1.1 : 1).

Erklärt werden könnten die Verschiebungen einmal dadurch, daß mehr Frauen die früher bei Männern vorherrschenden Konsumgewohnheiten Rauchen und Alkohol ausüben. Außerdem darf bei unseren Zahlen nicht vergessen werden, daß die sog. benignen nosogenen Leukoplakien mitberücksichtigt sind, die in ihrer Geschlechtsstruktur ein geringes Überwiegen weiblicher Patienten aufweisen (54.9 % Frauen zu 45.1 % Männer). Hierin stimmen diese Ergebnisse mit der Literatur überein (2, 51, 67, 92, 131), wo ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts beim Lichen planus mucosae gefunden wurde. Das etwas unterschiedliche geschlechtsspezifische Verhältnis zwischen SCHIRNER (119) und den hier vorliegenden Ergebnissen dürfte darauf beruhen, daß aus Gründen der Praktikabilität der Nachuntersuchungen im Laufe der Zeit nicht mehr jeder Patient mit benignem Lichen planus, der den Großteil der nosogenen Leukoplakien ausmacht, in die Studie aufgenommen wurde.

Auffallend ist, daß die Wangenschleimhaut die am häufigsten befallene Lokalisation darstellt (75 % der hier untersuchten Patienten). In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich hier um die primär benignen Leukoplakien und hierbei bevorzugt die benignen nosogenen. Je maligner jedoch die Erkrankung ist, desto stärker sind die unteren Mundhöhlenabschnitte (Zunge und Mundboden) betroffen. So waren präkanzeröse Leukoplakien bereits in 42 % an der Zunge und in 20 % am Mundboden zu finden. Karzinome der Wangenschleimhaut fanden sich bei nur 7 von 57 Patienten, wobei zwei Fälle den Primärherd an der Zunge aufwiesen. Bei 26 Patienten (45 %) war das Karzinom der Zunge und bei 17 (31 %) am Mundboden lokalisiert.

Diese Ergebnisse stimmen mit den meisten Angaben in der Literatur überein, wonach Leukoplakien bevorzugt an der Wangenschleimhaut, am Zungenrand, am Mundboden und am Alveolarkamm auftreten, wohingegen der Gaumen seltener befallen ist (10, 11, 13, 28, 53, 68, 93, 95, 97, 101, 112, 114, 127, 147).

Als prognostisch günstig sind also buccal und retrokommis-sural lokalisierte Leukoplakien anzusehen (10, 11, 84) , während Leukoplakien an Zunge und Mundboden eher suspekt erscheinen und die besondere Aufmerksamkeit des Untersuchers auf sich ziehen sollten (10, 11, 60, 84). Wenn REDDY et al. (110) bei 45 % einer indischen Population Karzinome am Gau-men fand, so dürfte dies an der sog. reverse-smoking-Rauch-gewohnheit der untersuchten Patienten liegen. Bei einer an-deren indischen Untersuchung wird aber auch über das gehäufte Auftreten von Mundschleimhautkarzinomen am Mundboden und an der Zunge (von Betelpriemkauern) berichtet. Weiterhin fällt in unserem Untersuchungsgut auf, daß je schlechter die Digni-tät der Leukoplakie ist, die Tendenz zum solitären Auftreten der Leukoplakie besteht. In Übereinstimmung mit BURKHARDT (25) läßt sich sagen, daß mehrere Leukoplakien in der Mundhöhle als meist gutartig anzusehen sind, obwohl die Rezidivhäufigkeit größer ist. Sind die unteren Mundhöhlenanteile betroffen und womöglich noch als einzige Lokalisation, ist die Wahrschein-lichkeit einer zu erwartenden oder bereits stattgefundenen malignen Transformation deutlich höher. Somit läßt sich also aus der Lokalisation ein gewisser Hinweis auf die Dignität gewinnen (13, 22, 60, 70, 78, 114, 130, 147), die biopische histologische Untersuchung wird damit jedoch keinesfalls er-setzt.

Für die ätiologische Entstehung einer primär benignen Leuko-plakie - sowohl nosogene als auch noxigene - wird ebenso wie für präkanzeröse Leukoplakien und orale Karzinome ein poly-ätiologisches Geschehen angenommen (119,).

Neben den am häufigsten genannten Faktoren Rauchen und Alko-hol, Eisen-Vitamin- und Proteinmangel (7, 17, 19, 20, 29, 40, 44, 64, 81, 83, 84, 85, 89, 90, 95, 96, 98, 100, 101, 104, 106, 110, 116, 132, 134, 145) werden Leber- und Gallenwegserkrankun-gen (145), Diabetes (38), Hypercholesterinämie, Magenleiden,

Arthritis und Tuberkulose (30, 35, 38) angeschuldigt. Bereits SCHIRNER (119) konnte am selben Krankengut, allerdings bei geringerer Fallzahl, für die letzteren Punkte keinen Zusammenhang finden.

Der Einfluß des Tabakrauchs für die Entstehung einer oralen Leukoplakie (28, 55, 97, 114, 116, 116a, 125, 129, 130, 147) sowie für ihre maligne Transformation (7, 10, 20, 34, 65, 68, 84) wird allgemein anerkannt. Die Zahlenangaben reichen hier von 70 bis 100 % (5, 10, 34, 99). VOGLER und LLOYD (143) messen einer langen Rauchdauer besondere Bedeutung bei, BRÜNING (21) fand, daß Raucher mit über 20 Zig./die nahezu 2 mal häufiger Leukoplakien aufweisen als Nichtraucher. Für die Manifestation einer nosogenen Leukoplakie soll das Rauchen allerdings keine Rolle spielen (51, 67, 92, 131). Dennoch neigen SCHIRNER et al. (121) zu der Auffassung, daß längere Belastung durch kanzerogene Noxen (z. B. excessives Rauchen) zu einer Irritation führen, so daß die oralen Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber planus als fakultative Präkanzerose eingestuft werden müssen.

Beim Alkoholkonsum sind die Meinungen divergenter: Während PAPE und HAUSMANN sowie SILVERMAN und ROZEN (130) keinen Zusammenhang zwischen Leukoplakie und Alkoholkonsum sehen, werden von anderen Untersuchern Zusammenhänge vermutet (13, 21). Für HORNSTEIN (55, 56) ist chronischer Alkoholabusus einer der Hauptfaktoren für die orale Präkanzerose. FREEDMAN et al. (41) wies eine karzinogene Wirkung von Alkohol im Tierversuch (an Hamstern) nach. Als gleichrangige Faktoren werden Alkohol und Nikotin für die Entstehung eines Zungenkarzinoms von FLAMANT (39) angesehen.

Aufgrund unserer Zahlen läßt sich ein leukoplakiegener bzw. karzinogener Einfluß des Alkohols stark vermuten. So gaben 72 % der Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien, 78 %

mit benignen noxigenen Leukoplakien, 77 % mit präkanzerösen Leukoplakien und 95 % mit Karzinomen anamnestisch teils erhöhten Alkoholkonsum an. Je schwerer das Krankheitsbild ist, desto stärker ist auch die Zunahme der täglichen absoluten Alkoholmenge.

SCHIRNER (119) konnte zeigen, daß Rauchen allgemein und insbesondere früher Rauchbeginn, filterlose Zigaretten, Rauchdauer und Gesamtmenge von entscheidender Bedeutung für die Genese einer Leukoplakie sind. Für den Alkohol gilt natürlich ebenso wie für das Rauchen, daß die anamnestischen Angaben der Patienten ungenau sind, ja die Angaben teils enorm untertrieben werden. (Als wohl gravierendstes Beispiel: Karzinompatient, raucht nach eigenen Angaben drei filterlose Zigaretten pro Tag, die er noch halbiere, um sie auf den Tag zu verteilen. Diese Angaben machte er auf Befragung bei jeder Kontrolluntersuchung. Erst viel später erzählte uns die Tochter, daß der tägliche Zigarettenverbrauch ihres Vaters bei ca.50 bis 60 liege).

Daß mit einer Unterteilung "Alkohol ja" / "Alkohol nein" noch kein deutlicher Unterschied gegenüber gesunden Kontrollpersonen gefunden wird, sondern erst nach Umrechnung und Gruppierung in entsprechende Konsumklassen reinen Alkohols, wird von SCHIRNER (119) hervorgehoben. Offensichtlich kommt aber einer höheren Tagesalkoholmenge eine größere Bedeutung für die Ätiologie und maligne Transformation einer Leukoplakie zu als der Gesamtalkoholmenge im Leben. Um eine Aufgliederung in zu kleine Gruppen zu vermeiden, wurde bei der vorliegenden Arbeit allerdings auf die eben erwähnte, zwar genauere, Einteilung verzichtet.

Die Beurteilung des Einflusses von Rauchen und Alkohol auf den zeitlichen Verlauf oraler Leukoplakien - benigne nosogene und benigne noxigene eingeschlossen -, Präkanzerosen und Karzinome wird bei der vorliegenden Arbeit allerdings dadurch erschwert,

daß 1) keine einheitlich langen Beobachtungszeiträume vorliegen (bedingt durch die Prospektivstudie, bei der die Patienten successive in die Studie aufgenommen wurden) und 2) gerade bei Verdacht auf präkanzeröse oder gar karzinomatöse Veränderungen sofort - auch aus ethischen Gründen - zum Teil eingreifende Therapiemaßnahmen eingeleitet wurden.

Nach BANOCZY (21) fördert zwar das Rauchen die Entstehung einer Leukoplakie, nicht dagegen aber deren maligne Entartung. Eher wird die These einer Kombination irritativer Faktoren (Alkohol, Rauchen, mangelnde Gebißsanierung, Trauma) vertreten. ROED-PETERSEN (116 a) fand, daß bei Rauchern die Rückbildung einer Leukoplakie auftrat, wenn das Rauchen eingeschränkt bzw. ganz aufgegeben wurde. Für den Fall einer ausbleibenden Rückbildung wird von vorgenanntem Autoren eine sog. idiopathische Leukoplakie ohne bekannte ätiologische Faktoren vermutet. Diese könnte auch bei Nichtrauchern vorliegen.

Die behauptete Auslöserfunktion findet auch in unseren Ergebnissen Bestätigung. So rauchen bei den benignen nosogenen Leukoplakien nur 46 % der Patienten, bei den noxigenen sind es 74 %, bei den Präkanzerosen 64 % und bei den Karzinomen gar 82 %. Daß auch bei nosogenen Leukoplakien die Nichtraucher eher eine Besserung der Leukoplakie und die Raucher eher eine Verschlechterung der Leukoplakie zeigen, steht im Gegensatz zu den bisherigen Literaturangaben. Allerdings mußten wir bei beiden Gruppen benigner Leukoplakien feststellen, daß häufiger Raucher als Nichtraucher erscheinungsfrei wurden. Die Erklärung hierfür dürfte in der, wenn auch blanden Therapie gefunden werden. Ein Zusammenhang zwischen Änderung der Konsumgewohnheit und dem Verhalten der Leukoplakie konnte nicht festgestellt werden.

Einzelfälle bleiben vorerst ein Raucher mit einer Verschlechterung der Dysplasie, im Gegensatz dazu ein Nichtraucher, bei dem sich der Dysplasiegrad besserte. Daß sich bei zwei Rauchern und einem Nichtraucher eine präkanzeröse Leukoplakie ausbildete, mag ein diskreter Hinweis auf die maligne Transformationspotenz darstellen. Ebenso stellen das einzige Karzinomrezidiv bei einem Raucher sowie die 11 unveränderten Karzinombefunde ausschließlich bei Rauchern noch keinen sicheren Beweis dar, da hier die Bedeutung der Therapie nicht vernachlässigt werden darf.

Ob es Zufall ist, daß bei 15 % der Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien und positiver Alkoholanamnese im Gegensatz zu 6 % der "Nichttrinker" eine Verschlechterung des Schleimhautbefundes auftrat und bei 7 % "Trinkern" und nur bei 2 % der "Nichttrinker" ein häufigerer Wechsel der Lokalisation zu finden war, muß an einem größeren Krankengut und vor allem längerer Beobachtungszeit geprüft werden. Ähnliche Befunde fanden sich bei den Patienten mit benignen noxischen Leukoplakien.

Insgesamt erscheint der leukoplakiegene Einfluß von Rauchen und Alkohol gesichert, für die maligne Transformation scheint jedoch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren - nicht zu vergessen die Therapie - von ausschlaggebender Bedeutung.

5. Zusammenfassung

=====

Die vorliegende Arbeit versucht einen Einblick zu vermitteln, inwieweit und ob Veränderungen oraler Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinome im Laufe der Zeit möglich sind. Besonderes Augenmerk wird auf die Lokalisationen der Leukoplakie, auf therapeutische Maßnahmen und auf die am häufigsten angeschuldigten Einflußfaktoren Rauchen und Alkohol gerichtet.

Zur Beobachtung gelangen 474 Patienten, die im Rahmen einer vom Sonderforschungsbereich 118 geförderten Studie zur "Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie Frühkarzinomen der Mundschleimhaut" in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen in der Zeit vom 1. 1. 1976 bis 31.12.1981 untersucht wurden.

Die Gesamtpatientengruppe wurde auf Grund des klinischen und/oder histologischen Bildes der Erkrankung in vier primär voneinander unterschiedliche Einzelkollektive unterteilt. Im einzelnen handelt es sich um benigne nosogene Leukoplakien (n = 204), benigne noxigene Leukoplakien (n = 149), Präkanzerosen (n = 64) und Karzinome (n = 57).

Bei der Aufgliederung der vier Einzelkollektive nach Geschlechtern ergibt sich eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses von Männern und Frauen zu Ungunsten der Männer mit Verschlechterung der Dignität. Während deutlich mehr Frauen (n = 112, 55 %) als Männer (n = 92, 45 %) an einer benignen nosogenen Leukoplakie erkranken, liegt in der Gruppe der Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien eine genau umgekehrte Proportionalität vor (100 erkrankte Männer stehen nur 49 weiblichen Patienten gegenüber).

Dieses Verhältnis setzt sich in ähnlicher Weise, wenn auch nicht ganz so deutlich, bei den Patienten mit einer oralen Präkanzerose fort, d. h. Männer sind 1.5 mal häufiger betroffen als Frauen.

Den allerdings auffälligsten Unterschied fanden wir bei den Karzinompatienten, wo mehr als 5 mal so viele Männer als Frauen erkrankt waren.

Die Gesamtaltersverteilung zeigt, daß hauptsächlich die älteren Jahrgänge betroffen sind, das Gesamtdurchschnittsalter liegt bei 52 Jahren. Während die benignen Leukoplakiepatienten im Durchschnitt etwa 50 Jahre alt sind, sind die Präkanzeroseträger durchschnittlich um 7 Jahre älter, die Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle liegen - seltsamerweise - zwischen den beiden vorgenannten Altersgruppen.

Im weiteren wird etwas genauer auf die Nachuntersuchungen, genauer gesagt auf Compliance, die Zahl der durchgeführten Nachuntersuchungen eingegangen, was als zwingende Voraussetzung für eine Follow-up-Studie im weitesten Sinn erforderlich ist.

423 der insgesamt 474 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten mindestens 1 mal in der eigens eingerichteten sog. Leukoplakiesprechstunde nachuntersucht werden.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer, gerechnet vom Datum der Erstuntersuchung bis zur letzten Kontrollvorstellung, liegt bei 25 Monaten. Die längsten Beobachtungszeiträume wurden bei den Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien (durchschnittlich 31 Monate bei etwa 7 Kontrolluntersuchungen im Schnitt) erreicht. Weniger als halbsooft (im Schnitt nur 3 mal, Median nur 2 mal) ließen sich die Patienten mit oralen Karzinomen kontrollieren, der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag hier bei knapp 19 Monaten. Die Patienten mit benignen Leukoplakien nehmen auch hier eine Mittelstellung ein. Bei nosogenen und noxigenen Leukoplakien fanden sich die fol-

genden Werte: durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 26 bzw. knapp 24 Monate bei 6 bzw. 4 Kontrolluntersuchungen.

Im nächsten Abschnitt wird etwas genauer auf die Lokalisation der einzelnen Leukoplakien eingegangen.

Am häufigsten sind Leukoplakien an der Wangenschleimhaut einschließlich der retrokommissuralen Anteile zu finden. Bei den insgesamt 474 Leukoplakiepatienten hatten 356 (75 %) einen Herd an entsprechender Stelle. Bei knapp der Hälfte der Patienten war die Zunge mit all ihren Anteilen, d. h. auch der Zungenunterseite, als Sitz einer Leukoplakie auszumachen. Alveolarkamm und Gingiva unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit zwischen oben (26 %) und unten (34 %) nicht wesentlich.

Bei nur einem Fünftel der Patienten war eine Leukoplakie am harten bzw. weichen Gaumen lokalisiert. Am Mundboden waren als der am wenigsten häufig betroffenen Stelle nur in 11 % der Fälle Leukoplakien, Präkanzerosen und Karzinome zu finden.

Nach diesen mehr Überblickartigen Zusammenstellungen werden in den folgenden Abschnitten die bereits früher mehrfach genannten vier Diagnose-Einzelgruppen nochmals näher auf Lokalisationen, Therapie und zeitliches Verhalten der Leukoplakie untersucht.

Vorausschickend muß allerdings hier erneut erwähnt werden, daß der Verlauf von einer Reihe von Faktoren abhängig gemacht werden muß. Exemplarisch kommen im Rahmen dieser Arbeit die am häufigsten angeschuldigten Faktoren Rauchen und Alkohol zur Analyse.

Bei den benignen nosogenen Leukoplakien fällt bei der Lokalisationsverteilung sofort auf, daß nur bei 44 Patienten ein

einzigster Schleimhautherd zu finden ist, wobei 36 mal allein die Wangenschleimhaut betroffen ist. Bei knapp der Hälfte der Patienten sind drei oder mehr voneinander abgrenzbare Herde zu finden.

Bei den benignen noxigenen Leukoplakien geht die Tendenz schon eher zu einem mehr solitären Auftreten der Leukoplakie, d. h. knapp die Hälfte der Patienten (n = 71) weist nur einen Leukoplakiebefund auf. Allerdings ist auch hier die Wangenschleimhaut offensichtlich Prädilektionsstelle. Während die übrigen Lokalisationen, bis auf den Mundboden, etwa gleich häufig betroffen sind.

Bei den Präkanzerosen setzt sich der Trend der Eingrenzung der Läsion auf einen Einzelherd fort. Von 64 Patienten fand sich bei 49 nur ein präkanzeröser Schleimhautbefund. Obwohl auch hier die Wangenschleimhaut noch an der Lokalisationspitze liegt, ist doch die Zunge der am zweitstärksten gefährdete Bezirk. Neben der Präkanzerose wurden jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten noch weitere benigne Leukoplakien gefunden, 13 mal wurde eine zusätzliche nosogene, 19 mal eine weitere noxigene Leukoplakie diagnostiziert.

Von den 57 Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen handelte es sich bei 38 um den einzigen, überhaupt auffindbaren Schleimhautbefund. Bei den übrigen 19 Fällen waren die angrenzenden Anteile des cavum oris in mehr oder weniger starker Ausprägung mitbetroffen. Bei 10 Patienten wurde eine zusätzliche noxigene, bei zweien eine nosogene Leukoplakie gefunden.

Diese Zahlenangaben werden an Hand von Tabellen noch näher ausgeführt.

Im weiteren wird kurz auf die Therapie eingegangen, die bei den benignen Leukoplakien zumeist in einer blanden Lokalbehandlung, in einigen Fällen, besonders den stärker ausgeprägten Lichen planus Arten wie erosivus und/oder pemphigoides, in systemischer Therapie mit Vitamin-A-Säure-Präparaten und aromatischem Retinoid (Tigason) bestand.

Außer einer Probebiopsie - nur in wenigen Fällen wurde hier eine kurative Totalexzision der Läsion vorgenommen - wurde hier im Gegensatz zur Gruppe der Präkanzerosen und Karzinome auf größere operative Maßnahmen verzichtet. Wichtig für uns war zu sehen, inwieweit eine Regression bzw. Progression - im ungünstigsten Falle die Entstehung einer Präkanzerose oder gar eines Karzinoms - der einzelnen Leukoplakie möglich ist.

Weiterhin werden für die einzelnen Leukoplakieformen die klinischen Verläufe aufgezeigt, die nur erstuntersuchten Patienten mußten hier allerdings unberücksichtigt bleiben. Erscheinungs- und rezidivfrei wurden 34 der nachkontrollierten 190 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien. Gut ein Drittel (n = 67) zeigte ein unverändertes Krankheitsbild. 42 mal konnte eine - definitionsgemäße - Besserung, 25 mal mußte eine Verschlechterung der Erkrankung registriert werden.

Bei den benignen noxigenen Leukoplakien war gegenüber den nosogenen Leukoplakien der Anteil der erscheinungsfreien Patienten deutlich größer (54 von 135 nachbeobachteten Fällen). Eine Besserung konnte bei 13 Patienten festgestellt werden. 46 boten einen unveränderten Schleimhautbefund, 10 mal mußte sogar eine Verschlechterung des Befundes erhoben werden. Gerade in der Gruppe der Präkanzerosen und Karzinome sollte man, will man eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung gewinnen, immer die hier doch eingreifende Art des therapeutischen Vorgehens im Auge behalten.

Von den 58 nachuntersuchten Präkanzerosen-Patienten wurden Probebiopsien mit zum Teil bereits kurativem Effekt bzw. großzügige Exzisionen vorgenommen. Insgesamt sind 12 Patienten völlig ercheinungs- und rezidivfrei geworden. 23 mal konnte eine Besserung der Erkrankung registriert werden, d. h. die Präkanzerose war zwar beseitigt, allerdings bestand eine nosogene Leukoplakie (n = 10) bzw. eine noxigene Leukoplakie (n = 13) weiter. Bei 14 Patienten war zwischen der Erstunter-

suchung und der letzten Kontrolluntersuchung keine deutliche Befundänderung zu verzeichnen. Bei einem Patienten war histologisch eine Besserung des Dysplasiegrades festzustellen. Als besonders wichtig herauszuheben ist, daß im Laufe der Beobachtungsperiode in einem Fall auf dem Boden einer ursprünglich benignen noxigenen Leukoplakie und zweimal auf einer nosogenen Leukoplakie eine Präkanzerose entstanden ist. Ein weiteres Mal war histologisch eine schlechtere Dysplasiestufe gefunden worden.

Auch bei den Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle war die Therapie der Wahl die operative Beseitigung der Erkrankung. Für den Verlauf der Erkrankung müssen allerdings die 17 nur erstuntersuchten Patienten unberücksichtigt bleiben.

Von den 40 verbleibenden Patienten wurden 33 operativ behandelt, bei vier dieser Patienten kombiniert mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie. Fünf inoperable Karzinome wurden nur bestrahlt, zwei Patienten lehnten eine Therapie ab. 24 Patienten waren über den Zeitraum der Nachbeobachtung erscheinungs- und rezidivfrei. Bei zwei Patienten wurde im Laufe der Zeit an der ursprünglichen Karzinomlokalisierung eine benigne noxigene Leukoplakie gefunden. Bei den 11 als unverändert geführten Fällen handelt es sich um Bestrahlungspatienten, Patienten, bei denen eine in toto-Exzision nicht durchgeführt worden war bzw. um die Patienten, die eine Therapie ablehnten. Ein einziges Mal war ein Rezidiv aufgetreten. Bei zwei Patienten war auf einer ursprünglich benignen Leukoplakie (einmal nosogene Leukoplakie, einmal noxigene Leukoplakie) ein Karzinom entstanden, das Präkanzerosestudium wurde nicht gesehen.

Die beiden letzten Kapitel befassen sich mit der Frage, ob die als Mitauslöser einer Leukoplakie angeschuldigten Faktoren Rauchen und Alkohol einen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung haben.

Bei den Alkoholkonsumgewohnheiten fällt ganz deutlich auf, daß ein korrelativer Zusammenhang zwischen Dignität der Erkrankung und im Alkoholkonsum besteht.

Während etwa 72 % der benignen nosogenen Leukoplakien Alkohol, zumeist in geringeren Mengen, trinken, liegt der Prozentsatz bei Noxigenen (78 %) und Präkanzerosen (77 %) bereits höher, die höchste Rate weisen allerdings die Karzinompatienten mit 95 % und meist größeren Alkoholmengen auf. Aus den im Kap. 3.6. aufgeführten Tabellen gehen die genauen Daten hervor.

Das Verhalten einer Leukoplakie kann schwer allein am Alkoholkonsum gemessen werden. Es fällt allerdings auf, daß bei den benignen nosogenen Leukoplakien die Patienten mit Alkoholkonsum häufiger eine Verschlechterung des Bildes zeigten (14 % zu 6 % bei "Nichttrinkern"), daß weiterhin häufiger ein wechselnder Befall der Mundschleimhaut gefunden wurde (7 % zu 2 %) und daß bei drei Fällen die nosogene Leukoplakie neu auftrat.

Bei den benignen noxigenen Leukoplakien ist ebenfalls kein deutlicher Unterschied zwischen Alkoholkonsum und Leukoplakieverhalten zu erkennen. Einen kleinen Hinweis auf den negativen Einfluß des Alkohols könnten die sechs Patienten geben, bei denen eine Verschlechterung der Leukoplakie auftrat, während bei den "Nichttrinkern" in keinem Fall eine Verschlechterung gefunden werden konnte. Daß Alkohol eine mitauslösende Noxe für eine noxigene Leukoplakie darstellt, zeigen die vier neu aufgetretenen Fälle, sie gaben alle an, Alkohol zu konsumieren. Schwierig wird die Beurteilung des Alkoholeinflusses auf den Verlauf von Präkanzerosen und Karzinomen, da hier - wie bereits mehrfach erwähnt - die therapeutischen Maßnahmen für den Verlauf eine besonders wichtige Rolle spielen.

Ähnlich schwierig wie bei der Beurteilung des Alkoholeinflusses verhält es sich beim Faktor Rauchen.

Daß Tabak bzw. seine Bestandteile als Noxe für die Entstehung einer Leukoplakie anzusehen ist, zeigt bereits das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern in den vier Diagnosegruppen.

Während bei den nosogenen Leukoplakien nur 46 % Raucher sind, sind es bei den noxigenen 74 % und bei den Präkanzerosen 64 %. Die Spitze bilden allerdings auch hier die Karzinomträger, von denen 82 % rauchen.

Für die einzelnen Gruppen ergibt sich also folgende Aussage:

Benigne nosogene Leukoplakien bessern sich häufiger bei Nichtrauchern und verschlechtern sich häufiger bei Rauchern. Außerdem waren 7 von 8 Patienten, bei denen im Verlauf der Nachbeobachtung eine ursprünglich nosogene Leukoplakie eher das Bild einer noxigenen Leukoplakie bot, Raucher. Bei zwei Rauchern und einem Nichtraucher trat eine nosogene Leukoplakie neu auf.

Bei den benignen noxigenen Leukoplakien wurden etwas mehr Nichtraucher (44 %) als Raucher (39 %) erscheinungsfrei. Zwar besserten sich bei deutlich mehr Rauchern als Nichtrauchern die Befunde, eine Verschlechterung jedoch trat nur bei Rauchern ein. Einen Hinweis für die Auslöserfunktion des Rauchens geben die vier neu aufgetretenen Leukoplakien. Bei den Präkanzerosen zeigt sich, daß die gefundene Dysplasieverschlechterung bei einem Raucher, die Verbesserung bei einem Nichtraucher gefunden wurde. Zwei der drei Patienten, bei denen eine Präkanzerose neu entstanden war, waren Raucher.

Was bereits für die Gruppe der Präkanzerosen gilt, gilt noch vielmehr für die Karzinomgruppe, nämlich daß die Aussagen über das Verhalten immer unter dem Gesichtspunkt der Therapie und der nicht allzugroßen Fallzahl zu sehen sind.

19 (58 %) erscheinungs- und rezidivfreien Rauchern stehen 5 (71 %) erscheinungsfreie Nichtraucher gegenüber. Sowohl

bei einem Raucher als auch einem Nichtraucher war eine nachfolgende noxigene Leukoplakie an der ursprünglichen Karzinomlokalisation aufgetreten. Die 11 als unverändert geführten Karzinompatienten waren allesamt Raucher, ebenso trat das einzige Rezidiv ebenfalls bei einem Raucher auf.

Insgesamt wurde der Versuch unternommen, anhand von 474 Patienten, die zum Teil über einen längeren Zeitraum nachuntersucht werden konnten, Aussagen über Prädilektionsstellen einzelner Leukoplakieformen sowie über den zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit von Therapie und Rauchen bzw. Alkohol zu machen. Für Verallgemeinerungen sind allerdings einerseits die Fallzahlen - speziell bei den Präkanzerosen und Karzinomen - teilweise noch zu gering, andererseits die Beobachtungszeiträume noch zu kurz.

7. Literatur
=====

1. ACKERMAN, L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity.
Surgery 23, 670 - 678 (1948)
2. ALUBAIDY, S.S., FF. NALLY: Oral lichen planus - a clinical
evaluation of 120 cases over a 12-year period.
J. Ir. Dent. Assoc. 20, 257 (1974)
3. ANASTASOV, A., K. POPOFF, V. ANDREEV, I. IVANOV:
A clinical and morphological study concerning the
cancerisation of leukoplakia.
Stomatologia (Bucur.) 20, 249 (1973)
4. ANASTASOV, A.: Klinische und morphologische Studie über
die Kanzerisation der Leukoplakie.
Dental Abstracts 19, 287 (1974)
5. ANDRÄ, A.: Die Leukoplakie der Mundschleimhaut als Prä-
kanzerose.
Dtsch. Gesundheitswesen 28, 2057 (1973)
6. ASH, C.L.: Oral cancer: A twenty-five Year Study.
Am.J. Roentg., Rad. Th.,Nucl.Med. 87, 417 (1962)
7. ATKINSON, L., I.C.CHESTER, F.G.SMYTH, T.R.E.J. SELDAM:
Oral cancer in New Guinea. A study in demography
and etiology.
Cancer 17, 1289 (1964)
8. BANOCZY, J.: Die Therapie der Leukoplakie.
Dtsch. Stomat. 15, 736 (1965)
9. BANOCZY, J., A. CSIBA: Comparativ study of the clinical
picture and histopathologic structure of oral leuko-
plakia.
Cancer 29, 1230 (1972)

10. BANOCZY, J., L. SUGAR: Longitudinal studies in oral leukoplakias.
J. oral Path. 1, 265 (1972)
11. BANOCZY, J., L. SUGAR: Progressiv and regressiv chances in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies.
Comm.dent.oral Epidemiol. 3, 194 (1975)
12. BANOCZY, J., A.CSIBA: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases.
Oral Surg. 46, 766 (1976)
13. BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia.
J. max.-fac. Surg. 5, 69 (1977)
14. BANOCZY, J., B. ROED-PETERSEN, J.J.PINDBORG, J.INOVAY: Clinical and histologic studies on electrogalvanically induced oral white lesions.
Oral Surg. 48, 319 (1979)
15. BERG, J.W., D.SCHOTTENFELD, F.RITTER: Incidence of Multiple Cancers. III. Cancers of the Respiratory and Upper Digestive System as Multiple Primary Cancers.
J. Nat. Cancer Inst. 44, 263 (1970)
16. BERNIER, I.L.: The Managment of Oral Disease.
Mosby Co., St. Louis 1955
17. BHARGAVA, K., L.W.SMITH, N.J.MANI et al.: A follow-up study of oral cancer and precancerous lesions in 57.518 industrial workers of Gujjarat, India.
Ind. J. Cancer 12, 124 (1975)

18. BROCHERIOU, C., G. CHOMETTE, P.CERNEA, A.AURIOL,
R.HELENON: Cancer in situ et micro-invasif della
cavité buccale.
Path. Microbiol. 39, 214 (1973)
19. BROWN, R.L. et al.: Snuff dipper's intraoral cancer;
clinical characteristics and response to therapy.
Lancet 18, 2 (1965)
20. BRUSZT, P.: Stomato-onkologische Reihenuntersuchungen in
sieben Gemeinden Südungarns.
Schweiz.Mschr. Zahnheilk. 72, 758 (1962)
21. BRÜNING, H.: Poliklinische Pikotstudie über die Häufigkeit
oraler Leukoplakien (insbesondere präkanzeröser und
frühkanzeröser Leukoplakien) im Krankengut der Univ.-
Zahn-Mund-Kiefer-Klinik Erlangen, Dissertation 1979.
22. BURKHARDT, A., G.SEIFERT: Morphologische Klassifikation
der oralen Leukoplakien.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 223 (1977)
23. BURKHARDT, A., R. MAERKER: Dysplasieklassifikation oraler
Leukoplakien und Präkanzerosen. Bedeutung für Prognose
und Therapie.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 199 (1978)
24. BURKHARDT, A., R.MAERKER, Th. LÖNING, G.SEIFERT: Dysplasie-
klassifikation oraler Leukoplakien und Präkanzerosen.
Definition und praktische Anwendung.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 221 (1978)
25. BURKHARDT, A.: Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien.
Oral Cancer and Precancer. Ultrastrukturelle und
immunpathologische Aspekte.
Gustav Fischer Verlag: Stuttgart-New York 1980

26. CAWSON, R.A.: Chronic oral candidiasis and leukoplakia.
Oral Surg. 22, 582 (1966 a)
27. CAWSON, R.A., I. LEHNER: Chronic hyperplastic candidiasis -
candidal leukoplakia.
Brit. J. Derm. 80, 9 (1968)
28. CAWSON, R.A.: Leukoplakia and oral cancer.
Proc. Roy. Soc. Med. 62, 610 (1969)
29. CHAWLA, T.N., M.N. MATHUR, R.K. MISRA: Oral environmental
influence in the causation of leukoplakia. A study
of tobacco, quid and betel chewing.
J. Ind. Dent. Assoc. 41, 63 (1969)
30. COOKE, B.E.D.: Leukoplakia buccalis and oral epithelial
naevi; a clinical and histological study.
Brit. J. Derm. 68, 151 (1956)
31. DAFTARY, D.K., F.S. MEHTA, P.C. GUPTA, J.J. PINDBORG:
The presence of Candida in 723 oral leukoplakias
among indian villagers.
Scand. J. Dent. Res. 80, 75 (1972)
32. EASSON, E.C., M.K. PALMER: Prognostic factors in oral cancer.
Clin. Oncol. 2, 191 (1976)
33. EINHORN, J., J. WERSÄLL: Oral carcinoma in cases of leuko-
plakia of the oral mucosa.
Acta otolaryngol. (Stockh.) 224, 20 (1966)
34. EINHORN, J., J. WERSÄLL: Incidence of oral carcinoma in
patients with leukoplakia of the oral mucosa.
Cancer 20, 2189 (1967)

35. ESSER, E., M.SCHREY: Die Lokalbehandlung der intraoralen Leukoplakie mit Vitamin-A-Säure.
Dtsch.zahnärztl.Z. 28, 1026 (1973)
36. EYRE, J.F.F. MALLY: Oral candidiasis and carcinoma.
Brit.J.Dermatol. 85, 73 (1971)
37. FARR, H.W., K.ARTHUR: Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx 1960 - 1964.
J.Laryngol. 86, 243 (1972)
38. FASSKE, E., W.HAHN, K.MORGENROTH, H.THEMANN: Die formale und kausale Genese der Leukoplakia oris.
Z. Haut-Geschl.Krankh. 26, 339 (1959)
39. FLAMANT, R., M.HAYEM, P.LAZAR, P.DENOIX: Cancer of the tongue. A study of 904 cases.
Cancer 17, 377 (1964)
40. FORLEN, H.P., O.HORNSTEIN, G.STÜTTGEN: Betelkauen und Leukoplakie.
Arch.klin.exp.Dermatol. 221, 463 (1965)
41. FREEDMAN, B.S., G.SHKLAR: Alkohol and hamster buccal pouch carcinogenesis.
Oral Surg. 46, 794 (1978)
42. FRIES, R., H.PLATZ, R.WAGNER, A.SICKLER et al.:
Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichtschir. 1, 127 (1977)
43. FULLING, H.J.: Cancer Development in Oral Lichen Planus. A Follow-Up Study of 327 Patients.
Arch.Dermatol. 108, 667 (1973)

44. GANGADHARAN, P.; J.C.PAYMASTER: Leukoplakia - An epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India.
Brit.J.Cancer 25, 657 (1971)
45. GRÄSSEL-PIETRUSKY, R., O.P.HORNSTEIN: Histologische Klassifikation oraler Präkanzerosen.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichtst-Chir. 6, 343 (1982)
46. GRÄSSEL-PIETRUSKY, R., O.P.HORNSTEIN: Histologische Befunde benigner oraler Leukoplakien.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 6, 373 (1982)
47. GRAHAM, S., H.DAYAL, I.ROHRER, M.SWANSON, H.SULTZ, D.SHEDD, S.FISCHMAN: Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer.
J.Natl.Cancer Inst. 59, 1611 (1977)
48. GREITHER, A.: Leukoplakien der Lippen und der Mundschleimhaut.
Dtsch.Zahnärztl.Zeitschr. 25, 961 (1970)
49. HERRMANN, D.: Präkanzerosen der Mundschleimhaut.
Dtsch.Zahnärztebl. 24, 205 (1970)
50. HERRMANN, D.: Leukoedema exfoliativum mucosae oris.
Dtsch.zahnärztl. Z. 29, 38 (1974)
51. HOLLÄNDER, K.: Lichen ruber planus. Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Dermatologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg der Jahre 1970 - 1976.
Dissertation 1979
52. HORNSTEIN, O.P., H.D.PAPE: Morbus Bowen der Mundschleimhaut.
Dermatologica 131, 326 (1965)

53. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakia. In: Cancer of the Skin.
(ed. R. Andrade, S.L.Gumport, G.L.Popkin, Ih.D.Ries).
Vol. 1, 524, W.I. Saundres Co., Philadelphia-London-
Toronto 1976
54. HORNSTEIN, O.P.: Entzündliche und Systemische Reaktionen
in der Mundschleimhaut.
Arch.Oto-Rhino-Laryngol. 213, 287 (1976)
55. HORNSTEIN, O.P.: Orale Leukoplakien. I. Klassifikation,
Differentialdiagnose, ätiologische Bedingungen der
Kanzerisierung, Prognose.
Dtsch.zahnärztl.Zeitschr. 32, 497 (1977)
56. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakien der Mundschleimhaut.
Zentralbl.Haut u. Geschlechtskrankh. 139, 1 (1977)
57. HORNSTEIN, O.P.: Klinik, Ätiologie und Therapie oraler
Leukoplakien.
Der Hautarzt 30, 40 (1979)
58. HORNSTEIN, O.P., R.GRÄSSEL-PIETRUSKY, E.SCHIRNER, H.SCHELL:
Orale Candidabesiedlung bei Leukoplakien und Karzino-
men der Mundhöhle.
Dtsch.med.Wschr. 104, 1033 (1979)
59. HORNSTEIN, O.P., K.HOLLÄNDER, M.SIMON jr.: Klinische Feld-
studie zur Häufigkeit und topografischen Verteilung
des Lichen ruber einschl. der Frage ätiologischer
Einflußfaktoren.
Z. Hautkr. 55, 1562 (1980)
60. HORNSTEIN, O.P., E.SCHIRNER, H.SCHELL: Prädilektionsstellen
von Leukoplakien und Karzinomen der Mundschleimhaut.
Dtsch.med.Wschr. 106, 1168 (1981)

61. INOVAY, J.; J.BANOCZY: The role of electric potential differences in the etiology of chronic diseases of the oral mucosa.
J.Dent.Res. 40, 884 (1961)
62. JEPSEN, H., J.W.WINIHER: Mycotic infection in oral leukoplakia.
Acta odont.Scand. 23, 239 (1965)
63. JOHNSTON, W.D., A.J.BALLANTYNE: Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer.
Amer. J.Surg. 134, 444 (1977)
64. KELLER, A.Z.: Epidemiology of lip, oral and pharyngeal cancer and association with selected systemic diseases.
Amer.J.Public Health 53, 1214 (1963)
65. KING, O.H.: Intraoral leukoplakia.
Cancer 17, 131 (1964)
66. KOCH, H.: Karzinome der Mundhöhle.
Westdeutscher Verlag, Opladen, 1974
67. KÖVESI, G., J.BANOCZY: Follow-up studies in oral lichen planus.
Int.J.Oral Surg. 2, 13 (1973)
68. KRAMER, I.R.H.: Precancerous conditions of the oral mucosa.
Ann.R.Coll.Surg.Engl. 45, 340 (1969)
69. KRAMER, I.R.H., R.B.LUCAS, N.EL-LABBAN, L.LISTER: A computer-aided study of the tissue changes in oral keratosis and lichen planus, and an analysis of case groupings by subjective and objective criteria.
Brit.J.Cancer 24, 37 (1970)

70. KRAMER, I.R.H.: Carcinoma in situ of the oral mucosa.
Int.Dent.J. 23, 94 (1973)
71. KRAMER, I.R.H.: Precancerous lesions of the mouth.
Laryngol.Otol. 90, 95 (1976)
72. KRONENBERG, K., D.FRETZIN, B.POTTER: Malignant Degeneration of Lichen planus.
Arch.Derm. 104, 304 (1971)
73. LEHNER, T.: Oral candidiasis.
Dent.Practit.dent.Rec. 17, 209 (1967)
74. LEHNER, T.: Immunopathology of oral leukoplakia.
Brit.J.Cancer 24, 442 (1970)
75. Mac DONALD, D.G.: Premalignant lesions of oral epithelium
In: Oral mucosa in Health and Disease (ed.A.E.Dolby)
Blackwell Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne
1975, pp. 335
76. Mac DONALD, D.G., J.S.RENNIE: Oral epithelial atypia in
denture induced hyperplasia, lichen planus and
squamous cell papilloma.
Int.J.Oral Surg. 4, 40 (1975)
77. MAERKER, R., A.BURKHARDT: Klinik oraler Leukoplakien und
Präkanzerosen. Retrospektive Studie an 200 Patienten.
Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 206 (1978)
78. MASHBERG, A., J.B.MORRISEY, I.GARFINKEL: A study of the
appearance of early asymptomatic oral squamous cell
carcinoma.
Cancer 32, 1436 (1973)

79. MASHBERG, A.: Erythroplasia vs. leukoplakia in the diagnosis of early asymptomatic oral squamous carcinoma.
New Engl. J.Med. 297, 109 (1977)
80. MASHBERG, A.: Erythroplasia - Earliest sign of asymptomatic oral cancer.
J. Amer.Dent. Ass. 96, 615 (1978)
81. MEHTA, F. S., M.K.SANJANA, B.C.SCHROFF, R.C.DOCTOR:
Incidence of leukoplakia among "pan" (betel leaf) Chewers and "bidi" smokers. A study of a sample survey.
Ind.J.med.Res. 49, 393 (1961)
82. MEHTA, F.S., D.K.DAFIARY, B.C.SCHROFF, L.D.SANGHVI: Clinical and histological study of oral leukoplakia in relation to habits.
Oral Surg. 28, 373 (1969)
83. MEHTA, F.S., J.J.PINDBORG, P.C.GUPTA, D.K.DAFIARY:
Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50.915 villagers in India.
Cancer 24, 832 (1969)
84. MEHTA, F.S., J.J.PINDBORG, J.E.HAMNER: Oral cancer and precancerous conditions in India.
Copenhagen, Munksgaard (1971)
85. MEHTA, F.S., B.C.SCHROFF, P.C.GUPTA, D.K.DAFIARY: Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A 10 year follow-up study of Bombay police-men.
Oral Surg. 34, 426 (1972)
86. MEHTA, F.S., P.C.GUPTA, D.K.DAFIARY, J.J.PINDBORG, S.K.CHOKSI:
An epidemiologic study of oral cancer and precancerous conditions among 101.761 villagers in Maharashtra, India.
Int.J.Cancer 10, 134 (1972)

87. MEINHOF, W.: Mykosen der Mundschleimhaut.
In: Entzündliche und Systemische Erkrankungen
der Mundschleimhaut (Hrsg. O.P.Hornstein), p. 77
Stuttgart, Thieme 1974
88. MINCER, H.H., S.A.COLEMAN, K.P. HOPKINS: Observations
on the clinical characteristics of oral lesions
showing histologic epithelial dysplasia.
Oral Surg. 33, 389 (1972)
89. MOORE, C.: Smoking and mouth-Throat cancer.
Amer. J. Surg. 108, 565 (1964)
90. MUIR, C., R. KIRK: Betel, tobacco and cancer of the mouth.
Brit.J. Cancer 14, 597 (1960)
91. NATIER, J.P., J.J.ZECHA, F.HEIDA, A.K.PANDERS et al.:
Floride orale Papillomatose oder "spekled" Leuko-
plakie? Eine Diskussion über 3 Fälle.
Hautarzt 28, 18 (1977)
92. NEUMANN-JENSEN, B., P.HOLMSTRUP, J.J.PINDBORG: Smoking
habits of 611 patients with oral lichen planus.
Oral Surg. 43, 410 (1977)
93. PAPE, H.D.: Die Früherkennung der malignen Mundschleimhaut-
Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfolia-
tiven Cytologie.
Habil.Schrift, Düsseldorf 1970, Hanser München 1972
94. PAYNE, Th.F.: Why are white lesions white?
Oral Surg. 40, 652 (1975)
95. PINDBORG, J.J.: Ethnic and environmental aspects of oral
cancer.
Dent. Progr. 3, 70 (1963)

96. PINDBORG, J.J.: Studies in oral cancer epidemiology.
J.dent. Res. 42, 348 (1963)
97. PINDBORG, J.J., G. RENSTRUP, H.E. POULSEN, S. SILVERMAN:
Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and
histologic signs of malignancy.
Acta odont. Scand. 21, 407 (1963)
98. PINDBORG, J.J.: Oral cancer from an international point
of view.
J.Canad.dent. Assoc. 31, 219 (1965)
99. PINDBORG, J.J., J. KLAER, P.C. GUPTA, I.N. CHAWLA: Studies
in Oral Leukoplakias. Prevalence of Leukoplakia
among 10.000 Persons in Lucknow, India, with Special
Reference to Use of Tobacco and Betel Nut.
Wld.Hlth.Org. 37, 109 (1967)
100. PINDBORG, J.J., D.E. BARMES, B. ROED-PETERSEN: Epidemiology
and histology of oral leukoplakia and leukoedema
among Papuans and New Guineans.
Cancer 22, 379 (1968)
101. PINDBORG, J.J., D. JOIST, G. RENSTRUP, B. ROED-PETERSEN:
Studies in oral leukoplakia: A preliminary report
on the period prevalence of malignant transformation
in leukoplakia. Based on follow-up study of 248 patients.
J.Amer.Dent.Assoc. 76, 767 (1968)
102. PINDBORG, J.J.: Atlas der Erkrankungen der Mundschleimhaut.
Hanser. München 1969
103. PINDBORG, J.J.: Oral leukoplakia.
Austral.dent. J. 16, 83 (1971)

104. PINDBORG, J.J., B.ROED-PETERSEN, G.RENSTRUP: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakia. J. Oral Path. 1, 22 (1972)
105. PINDBORG, J.J., B.ROED-PETERSEN: A follow-up study of 49 patients with epithelial dysplasia in oral leukoplakia. WHO Meetin of Investigators of Oral Precancerous Conditions, Copenhagen 1973
106. PINDBORG, J.J., F.S.MEHTA, D.K.DAFIARY: Incidence of oral cancer among 30.000 villagers in India in a 7 year follow-up study of oral precancerous lesions. Commun.dent.Oral Epidemiol. 3, 86 (1975)
107. PINDBORG, J.J., D.K.DAFIARY, F.S.MEHTA: A follow-up study of 61 (sixty-one) oral dysplsstic precancerous lesions in Indian villagers. Oral Surg. 43, 383 (1977)
108. PINDBORG, J.J. Oral Cancer and Precancer. Bristol John Wright and Sons Ltd. 1980
109. PINDBORG, J.J., J.REIBEL, B.ROED-PETERSEN et al.: Tobacco-induced changes in oral leukoplakic epithelium. Cancer, In press.
110. REDDY, C.R.R.M., V.R.KRAMESWARI, M.V.S.FAJU et al.: Palatal epithelial changes in reverse smokers having carcinoma of hard palate. Indian J.Med.Res. 62, 195 (1974)
111. RENSTRUP, G.: Occurrence of candida in oral leukoplakias. Act.Pathol.Microbiol.Scand.B. 78, 421 (1970)

112. ROED-PETERSEN, B., G.RENSTRUP: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data-processing (its application to 560 leukoplakias) Acta odont.Scand. 27, 681 (1969)
113. ROED-PETERSEN, B., G.RENSTRUP, J.J.PINDBORG: Candida in oral leukoplakia. A clinical, histologic and exfoliative cytologic study. Scand.J.dent.Res. 78, 323 (1970)
114. ROED-PETERSEN, B.: Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients. J.dent. Res. 50, 711 (1971)
115. ROED-PETERSEN, B., P.C.GUPTA, J.J.PINDBORG, B.SINGH: Association between oral leukoplakia and sex, age and tobacco habits. Bull. WHO 47, 13 (1972)
116. ROED-PETERSEN, B., J.BANOCZY, J.J.PINDBORG: Smoking habits and histological characteristics of oral leukoplakias in Denmark and Hungary. Brit.J.Cancer 28, 575 (1973)
- 116a. ROED-PETERSEN, B.: Effekt on Oral Leukoplakia of Reducing or Ceasing Tobacco Smoking. Acta Dermatovener. 62, 164 (1982)
117. ROTTER, W., H.LAPP: Patholog. Anatomie des Mundhöhlenbereichs. In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde - Ein Handbuch für die Zahnärztliche Praxis (Hrsg. E.HÄUPL, W.MEYER, K.SCHUCHARDT). Bd.I, p. 876, 98 - 909, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1955

118. SCETTTLER, D., H.KOCH: Langzeitbeobachtungen nach Vitamin-A-Säure Therapie bei Leukoplakien der Mundschleimhaut.
In: Schuchard K., Pfeiffer G. (ed.): Grundlagen, Entwicklung und Fortschritte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Vol. 21. Georg Thieme, Stuttgart, pp: 179 - 180
119. SCHIRNER, E.: Klinik und Ätiologie oraler Leukoplakien und Schleimhaut-Karzinome - Ergebnisse einer klinischen Langzeitstudie. Dissertation 1980
120. SCHIRNER, E.: Orale Leukoplakien und Karzinome.
Dt. Dermat. 29, 256 (1981)
121. SCHIRNER, E., O.P.HORNSTEIN, M.SIMON: Ätiologie und Prognose des Lichen planus oralis - Vorläufige Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie.
Dtsch.zahnärztl.Z. 36, 130 (1981)
122. SCHOENBERG, B.S.: Multiple Primary Malignant Neoplasms.
The Connecticut Experience 1935 - 1964.
Springer Verlag 1977
123. SCHOTTENFELD, D., R.C.GANTT, E.L.WANDER: The Role of Alcohol and Tobacco in Multiple Primary Cancers of the Upper Digestive System, Larynx and Lung: A Prospective Study.
Preventive Medicine 3, 277 (1974)
124. SCHUERMAN, H., A.GREITHER, O.P.HORNSTEIN: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 3. erw. Auflage, S.409, 485 Urban Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966
125. SCHWIMMER, E.: Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle: Leukoplakia buccalis.
Vischr.Dermatol. (Berlin) 9, 511 (1877)

126. SCHWIMMER, E.: A szájüreg és nyelv nyálkahártya némely ritka kóralakjáról.
Orv.Egyesület Evkönyve 48 (1877)
127. SHAFER, W.G., C.A.WALDRON: Clinical and histopathological study of oral leukoplakia.
Surg.Gynecol.Obstet.112, 411 (1961)
128. SHEAR, M.: Erythroplakia of the mouth.
Int.dent.J. 22, 460 (1972)
129. SHKLAR, G.: The precancerous oral lesion.
Oral Surg. 20, 58 (1965)
130. SILVERMAN, S.jrq., R.D.ROZEN: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia.
J.Amer.dent.Assoc. 76, 772 (1968)
131. SILVERMAN, S.jr., M.GRIFFITH: Studies in oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics, and associated malignancy.
Oral Surg. 37, 705 (1974)
132. SILVERMAN, S., K.BHARGAVA, N.J.MANI et al.: Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57.518 industrial workers of Gujarat, India.
Cancer 38, 1790 (1976)
133. SKACH, M., O.SVOBODA, K.KUBAT: Príspevok k problému leukoplakie.
Act.Univ.Carolinae Med.Suppl. 10, 363 (1960)
134. SMITH, C.J.: Global epidemiology and aetiology of oral cancer.
Int.dent. J. 23, 83 (1973)

135. SPIESSL, B.: Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle.
Grundlagen der Behandlung.
Georg Thieme Stuttgart (1966)
136. SPRAGUE, W.G.: A survey of the use of the term "leukoplakia" by oral pathologists.
Oral Surg. 16, 1067 (1963)
137. STEIGLEDER, K.: Dermatologie und Venerologie.
Thieme, Stuttgart (1975), pp. 406
138. SUGAR, L., J.BANOCZY: Untersuchungen bei Präkanzerosen der Mundschleimhaut.
Dtsch.Zahn-,Mund- u. Kieferheilkunde 30, 132 (1959)
139. SUGAR, L., J.BANOCZY: Follow-up studies in oral leukoplakia.
Bull.Wld.Hlth.Organ. 41, 289 (1970)
140. TEMPEL, V.: Beitrag zur Frage der malignen Entartung von Leukoplakien der Mundhöhle.
Dtsch.Stomat. 22, 814 (1972)
141. TYLDESLEY, W.R.: Oral leukoplakia.
J.R.Coll.Surg. Edinb. 21, 148 (1976 a)
142. TYLDESLEY, W.R.: Tobacco chewing in english coalminers.
(2) Malignant transformation in a tobacco-induced leukoplakia.
Brit.J.Oral Surg. 14, 93 (1976 b)
143. VOGLER, W.R., M.LLOYD: A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx.
Cancer (Philad.) 15, 246 (1962)
144. WAGNER, G.: Epidemiologie der Malignome der Mundschleimhaut und des Rachens.
Hautarzt 25, 110 (1974)

145. WALDRON, C.A., W.G.SHAFER: Current concepts of leukoplakia.
Int.dent. J. 10, 350 (1960)
146. WALDRON, C.A.: Oral epithelial tumors. In: Gorlin R.J.,
Goldman H.M. (Ed.): Thoma's oral Pathology, 6.th
Edition Vol. 2, p.801, C.v.Mosby St. Louis, 1970
147. WALDRON, C.A., SHAFER, W.G. Leukoplakia revisited. A
Clinicopathologic Study of 3256 Oral Leukoplakias.
Cancer (Philad.) 36, 1386 (1975)
148. WHO Collaborating Centre for oral precancerous lesions.
Definition of leukoplakia and related lesions.
An aid to studies on oral precancer.
Oral Surg. 46, 518 (1978)
149. WILSCH, L., O.P.HORNSTEIN, H.BRÜNING, V.SCHWIPPER,
F.LÖSEL, A.SCHOENBERGER, W.GUNSELMANN, H.PRESTELE:
Orale Leukoplakien. II. Ergebnisse einer 1-jährigen
poliklinischen Pilotstudie.
Dtsch.zahnärztl.Z. 33, 132 (1978)
150. ZEGARELLI, E.V.: Premalignant lesions of the oral cavity.
In: J.Conley (Ed.): Cancer of the head and neck.
Washington D.C.: Butterworth (1967)

D a n k s a g u n g
=====

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Hornstein für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung und Beratung bedanken.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Professor Dr.H. Schell verpflichtet, der jederzeit in schwierigen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Wertvolle Hilfe habe ich durch meinen Kollegen E. Schirner erhalten.

Weiterhin schulde ich Frau Holfelder und Frau Lösel Dank, die als Angestellte der Dokumentationsabteilung der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen die Hauptarbeit bei den Dokumentationsarbeiten leisteten.

Frau Ruscher sei für die Sorgfalt, mit der die Arbeit geschrieben wurde, abschließend herzlich gedankt.

Lebenslauf

=====

- Person: geboren am 25.11.1952 in Kaimling, Landkreis Neustadt/WN.
deutsche Staatsangehörigkeit, verheiratet, erstes von
drei Kindern der
- Eltern: Fritz Schönberger, Firmeninhaber, und
Theresia Schönberger, geb. Bock, Hausfrau, wohnhaft in
Kaimling 82, 8483 Vohenstrauß
- Schule: 1959 Eintritt in die Volksschule Kaimling
1963 Übertritt an das Augustinus-Gymnasium Weiden/Opf.
(altsprachlich-humanistischer Zweig)
1972 Abitur an o. g. Gymnasium
- Studium: Im Sommersemester 1974 Aufnahme des Physikstudiums an der
Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
im WS 1975/76 Wechsel ins Studienfach Informatik an der
vorgenannten Universität
Im WS 1976/77 Zulassung zum Studium der Humanmedizin an
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, zum WS 1977/78
Studienortwechsel im Fach Medizin an die Universität
Erlangen.
Das "Praktische Jahr" habe ich vom 19.10.1981 bis 17.09.1982
an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, an der
Medizinischen Universitätsklinik Erlangen und an der Dermato-
logischen Universitätsklinik Erlangen abgeleistet.
- Prüfungen: August 1978 : Ärztliche Vorprüfung
August 1979 : Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1981 : Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.10. 1982 : Schriftlicher Teil des Dritten Abschnitts
der Ärztlichen Prüfung
19.10. 1982 : Mündlicher Teil des Dritten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung
22.10. 1983 : Ärztliche Approbation
- Beruflicher
Werdegang: Von Nov. 1972 bis Okt. 1982 mit Unterbrechungen teilzeit-
beschäftigt an der Dermatologischen Universitätsklinik
Erlangen als Dokumentationsassistent im Bereich Datenver-
arbeitung und Statistik.
Seit 01. 11. 1982 als Wiss. Hilfskraft an der Dermatologi-
schen Universitätsklinik Erlangen, in dieser Zeit auch
Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit.

